

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1923

THÈSE

N^o

412

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

VÉLIMIR GOÏNITCH

Diplômé de l'Institut de Médecine coloniale de Paris

Né le 15 Mai 1893 à Tzrmnitza (Monténégro)

Les Recherches récentes sur l'Agent Pathogène
DU
TYPHUS EXANTHÉMATIQUE

Président : M. P.-J. TEISSIER, Professeur.

IMPRIMERIE DE " L'OUEST-ÉCLAIR

38, RUE DU PRÉ-BOTTÉ, 38

RENNES

273

412

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1923

THÈSE

N^o

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

VÉLIMIR GOÏNITCH

Diplômé de l'Institut de Médecine coloniale de Paris

Né le 15 Mai 1893 à Tzrmnitza (Monténégro)

Les Recherches récentes sur l'Agent Pathogène

DU

TYPHUS EXANTHÉMATIQUE

Président : M. P.-J. TEISSIER, Professeur.

IMPRIMERIE DE " L'OUEST-ÉCLAIR "

38, RUE DU PRÉ-BOTTÉ, 38

RENNES

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

DOYEN DE LA FACULTÉ : M. ROGER.

Anatomie
 Anatomie médico-chirurgicale
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie organique et chimie générale.....
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale.....
 Pathologie et thérapeutique générales.....
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale.....
 Thérapeutique
 Hygiène
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie.....
 Pathologie expérimentale et comparée.....

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance.....
 Clinique des maladies des enfants.....
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....
 Clinique des maladies du système nerveux.....
 Clinique des maladies contagieuses.....

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique
 Clinique des maladies des voies urinaires.....

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile.....
 Clinique thérapeutique
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale.....
 Clinique propédeutique

MM.
 NICOLAS.
 CUNéo.
 RICHET.
 André BROCA.
 DESGREZ.
 BEZANÇON.
 BRUMPT.
 Marcel LABBÉ.
 N...
 LECÈNE.
 LETULLE.
 PRENANT.
 RICHAUD.
 CARNOT.
 Léon BERNARD
 BALHAZARD.
 MÉNÉTRIÉR.
 ROGER.
 ACHARD.
 WIDAL.
 GILBERT.
 CHAUFFARD.
 MARFAN.
 NOBÉCOURT.
 CLAUDE.
 JEANSELME.
 P. MARIE.
 TEISSIER.
 DELBET.
 LEJARS.
 HARTMANN.
 GOSSET.
 DE LAPERSONNE
 LEGUEU.
 BRINDEAU.
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 FAURE.
 Auguste BROCA.
 VAQUEZ.
 SEBILLEAU.
 DUVAL.
 SERGENT.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.
 ABRAMI.
 ALGLAVE.
 BASSET.
 BAUDOIN.
 BLANCHETIÈRE
 BRANCA.
 CAMUS.
 CHAMPY.
 CHEVASSU.
 CHIRAY.
 CLERC.
 DEBRÉ.

DESMAREST.
 DUVOIR.
 FIESSINGER.
 GARNIER.
 GOUGEROT.
 GRÉGOIRE.
 GUENIOT.
 GUILLAIN.
 HEITZ-BOYER.
 JOYEUX.
 LABBÉ (H.).
 LAIGNEL-LAVASTINE
 LANGLOIS.

LARDENNOIS.
 LE LORIER.
 LEMIERRE.
 LEQUEUX.
 LEREBOULLET.
 LERI.
 LÉVY-SOLAL.
 MATHIEU.
 METZGER.
 MOCQUOT.
 MULON.
 OKINCZYC.
 PHILIBERT.

RATHERY.
 RETTERER.
 RIBIERRE.
 ROUSSY.
 ROUVIÈRE.
 SCHWARTZ.
 STROHL.
 TANON.
 TERRIEN.
 TIFFENEAU.
 VILLARET.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A MES PARENTS

A MES FRERES ET SŒURS

MEIS ET AMICIS

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P.-J. TEISSIER,
Professeur de Clinique des maladies infectieuses
à la Faculté de Paris.
Membre de l'Académie de Médecine.

Avec nos remerciements pour le grand
honneur qu'il nous fait en voulant bien
présider cette thèse.

A MONSIEUR L. NATTAN-LARRIER,
Professeur au Collège de France.

A MONSIEUR L. TANON,
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

A MES MAITRES

de la Faculté de Médecine et des Hôpitaux de Paris.

A MES MAITRES

de l'Institut de Médecine coloniale de Paris.

SOMMAIRE

Introduction	11
Historique	13
Le typhus expérimental	16
Revue de tous les germes proposés comme agents causals du typhus exanthématique.....	23
La théorie du virus filtrant	33
Siège du virus	38
Le rôle du pou dans la transmission du virus exan- thématique	45
La « Rickettsia prowazeki »	49
Les expériences de la mission de la Croix-Rouge américaine en Pologne, en 1920.....	60
Les expériences de A. Bacot et J. Ségal avec les héma- toblasies	67
Conclusion	70
Bibliographie	73

INTRODUCTION

Les découvertes qui ont été faites, à l'Institut Pasteur de Tunis, par Charles Nicolle et ses collaborateurs sur le typhus exanthématique, ont grandement facilité les travaux qui furent poursuivis par de nombreux savants à la recherche de son agent pathogène.

Mais ce n'est qu'au cours des épidémies qui ont sévi pendant et après la guerre de 1914 à 1918 que ces recherches donnèrent des résultats satisfaisants.

Ayant eu l'occasion d'assister au ravage causé par une de ces épidémies et de voir de nombreux cas de typhus exanthématique, je me suis, depuis, particulièrement intéressé aux études poursuivies sur le microbe causal de cette maladie.

M. L. Tanon, Professeur à l'Institut de Médecine Coloniale, dont je suivais les cours, me suggéra comme sujet de ma thèse d'exposer les recherches réalisées au cours de ces dernières années sur l'agent pathogène du typhus exanthématique.

Cette tâche nous devint plus facile grâce au cours magistral fait à l'Hôpital Claude Bernard par M. le professeur P.-J. Teissier sur le typhus exanthématique et aussi au savant cours fait au Collège de France par M. le professeur L. Nattan-Larrier qui nous a initié

aux recherches récentes et de l'état actuel de nos connaissances sur ce problème intéressant.

Que MM. Nattan-Larrier et L. Tanon veuillent bien nous permettre de leur exprimer ici notre vive reconnaissance pour l'affable bonté avec laquelle ils nous accueillirent et l'inlassable bienveillance qu'ils n'ont cessé de nous témoigner.

A MM. Arkwright et J. Ségat qui ont bien voulu répondre à notre demande en nous envoyant leurs travaux personnels sur le virus exanthématique, nous adressons nos sincères remerciements.

HISTORIQUE

Le typhus exanthématique a certainement existé dans l'antiquité, mais les anciens l'ont souvent confondu avec les maladies pestilentielles.

Tel fut le cas de cette épidémie qui régna sur les côtes d'Afrique en l'an 253 de l'ère chrétienne et qui fut dénommée la peste de Gallus et Volusien.

De l'exposé symptomatique de cette maladie, décrit dans son traité *de morbitate* par Saint Cyprien, évêque de Carthage, les auteurs modernes ont reconnu avec certitude qu'il s'agissait d'une épidémie de typhus exanthématique.

Les observations faites à l'occasion des épidémies, conséquences inévitables des guerres et des famines, prouvent que le typhus exanthématique a fait de fréquentes réapparitions à travers le Moyen Age.

Des descriptions très nettes montrent que l'armée espagnole, pendant le siège de Grenade en 1489, fut décimée par le typhus exanthématique et les Espagnols nommaient cette maladie *el tabardiglio* à cause de taches rosées qu'ils voyaient apparaître sur la peau.

La première description scientifique du typhus exanthématique fut faite par Fracastor en l'année

1546. Ce fut lui qui, le premier, sut le différencier très nettement du groupe des maladies pestilentielles et, en 1760, Sauvages lui a donné son nom définitif.

Bien qu'ayant sa symptomatologie propre, le typhus exanthématique n'est devenu une entité morbide nette que depuis la découverte des agents pathogènes des maladies avec lesquelles il était souvent confondu, notamment la fièvre typhoïde et la fièvre récurrente.

Les épidémies de typhus exanthématique ont été observées chez tous les peuples et cette maladie existe encore à l'état endémique dans certaines régions de l'ancien et du nouveau continent.

Le typhus expérimental a permis d'identifier, par l'immunité croisée, le virus exanthématique de ces différentes régions et particulièrement le virus de l'Afrique du Nord, le virus européen, la maladie de Brill des Etats-Unis d'Amérique et le *tabardillo* mexicain.

L'étiologie du typhus exanthématique évolua durant des siècles dans la confusion la plus absolue. De nombreuses théories furent émises pour expliquer les causes de cette maladie et de ces épidémies.

Murchison et un grand nombre de médecins du siècle dernier pensaient que le typhus exanthématique pouvait naître spontanément dans un milieu aérien vicié.

Ces auteurs savaient que les peuples vivant dans de bonnes conditions hygiéniques ne sont que rarement atteints par cette affection, tandis que dans les contrées où la propreté est méconnue il existe des foyers endémiques.

S'appuyant sur ces connaissances, plusieurs auteurs, et particulièrement Murchison, proposèrent d'excellentes mesures prophylactiques que la découverte du rôle du pou dans la propagation de cette maladie n'a fait que confirmer.

LE TYPHUS EXPERIMENTAL

Toutes les recherches récentes sur l'étiologie du typhus exanthématique ont pu être réalisées et contrôlées, grâce à la possibilité de reproduire expérimentalement la maladie chez les animaux.

C'est à l'Institut Pasteur de Tunis que Charles Nicolle et ses collaborateurs réalisèrent leurs expériences sur le typhus exanthématique au cours des années 1909, 1910 et 1911.

Comme matériel virulent, ils utilisèrent le sang humain prélevé sur un sujet atteint de cette maladie.

C'est en 1876 que, pour la première fois, fut démontrée la virulence du sang d'exanthématique.

Cette preuve fut donnée à Odessa par Motchoutkowsky qui, après cinq tentatives infructueuses, réussit à se donner le typhus exanthématique en s'injectant du sang d'une femme atteinte de cette maladie.

Les symptômes du typhus exanthématique apparurent après 17 jours d'incubation et le malade présenta des troubles très graves qui durèrent 14 jours.

Plus tard, Yersin et J.-J. Vassal inoculèrent à deux hommes du sang d'exanthématique et les symptômes caractéristiques de la maladie apparurent après des incubations de 14 et 21 jours.

Otero obtint à peu près les mêmes résultats au Mexique.

Récemment, d'après D.-D. Pletneff de Petrograd, un docteur, N. O. — qui plus tard présenta des signes d'aliénation mentale — inocula du sang virulent humain à 310 soldats dont 174 furent atteints de typhus exanthématique et 49 moururent de cette maladie.

Revenant aux travaux de Charles Nicolle et de ses collaborateurs, nous dirons que ce sont eux qui démontrèrent la sensibilité du singe et du cobaye au virus exanthématique et le rôle du pou dans la transmission de la maladie.

C'est en 1909 que Charles Nicolle, assisté de deux de ses collaborateurs, C. Comte et E. Conseil, injecta à un chimpanzé, sous la peau, un centimètre cube du sang d'un exanthématique au troisième jour de l'infection.

L'animal, après une incubation de 24 jours, fut atteint de typhus exanthématique typique accusant une température tout à fait semblable à celle de l'homme, de l'éruption ainsi que d'autres symptômes caractéristiques; puis il succomba le septième jour de la maladie.

Les singes inférieurs se sont montrés réfractaires au virus exanthématique humain et à celui du chimpanzé, par cette voie d'inoculation, excepté le bonnet chinois (*macacus sinicus*).

Celui-ci put être infecté seulement par le sang virulent du chimpanzé et, après 13 jours d'incubation, il présenta les symptômes de la maladie pendant huit jours. Son sang fut utilisé pour transmettre la maladie à d'autres bonnets chinois.

En 1910, les mêmes auteurs ont réussi à infecter un grand nombre de singes inférieurs, en leur injectant

par la voie péritonéale 4 à 5 centimètres cubes de sang virulent humain.

La maladie de ces singes ainsi infectés se manifesta surtout par une élévation de la température, qui apparut après une incubation moyenne d'une semaine.

Dans les cas typiques, l'ascension de la température est le plus souvent brusque, mais le deuxième jour il y a une légère chute, puis la température remonte progressivement pour atteindre 40 et 41 degrés.

Elle se maintient à ce niveau pendant 7 à 10 jours environ, puis tombe rapidement.

La durée de l'incubation et de la fièvre peut varier suivant le degré de virulence du sang humain avec lequel les singes sont infectés.

En dehors de la fièvre, on peut observer chez ces animaux, pendant la première période de la maladie, la diminution ou la perte de l'appétit, la soif, la fatigue, la tristesse ; ils peuvent présenter un poil hérissé, des yeux injectés ou larmoyants, de la rougeur passagère de la face, de la marbrure du tronc et quelquefois des taches sur la face et aux oreilles.

L'amaigrissement et l'affaiblissement sont des caractéristiques de la deuxième période de la maladie.

Mais tous ces symptômes, sauf la fièvre, sont modérés ou inconstants.

Le sang est virulent déjà un ou deux jours avant l'apparition de la fièvre, pendant toute la durée de la période fébrile et de la période hypothermique, à peu près constante, qui suit la chute de la température et qui peut subsister 24 à 48 heures.

Charles Nicolle et ses collaborateurs ont prouvé que

le virus exanthématique est indéfiniment transmissible d'animal à animal; ils ont en outre démontré que les singes ne sont immunisés à coup sûr qu'après avoir traversé une infection grave.

Quelques mois après les expériences que Charles Nicolle et ses collaborateurs pratiquèrent sur le singe, les auteurs américains J.-F. Anderson et J. Goldberger réussirent à transmettre à cet animal le typhus exanthématique qui existe dans les hauts plateaux du Mexique et à effectuer des passages aux singes en prélevant, vers le cinquième jour de la maladie, du sang des animaux infectés.

H.-T. Ricketts et R.-M. Wilder ont confirmé ces travaux ainsi que A. Gavino et J. Girard.

Tous les auteurs qui s'appliquèrent à reprendre la question après eux ont prouvé également que le singe est le meilleur réactif au typhus exanthématique.

Charles Nicolle, A. Conor et E. Conseil purent établir, en poursuivant leurs expériences en 1910, que le cobaye est également sensible au virus exanthématique et ils ont pu transmettre cette affection à un singe par le sang virulent du cobaye.

Des études plus complètes sur la sensibilité de ce dernier animal au sang virulent de l'homme ont été faites par ces auteurs en 1911.

La même année, A. Gavino et J. Girard, en Amérique, réussirent à infecter le cobaye et ils obtinrent 11 passages successifs sur ces animaux.

Pour qu'un cobaye soit infecté, il faut lui inoculer dans le péritoine 2 à 4 centimètres cubes du sang de

l'homme malade ou du singe atteint de typhus expérimental.

A l'incubation, qui dure 7 à 12 jours, mais qui n'est jamais inférieure, d'après Charles Nicolle, à 5 jours, succède une élévation thermique — 39, 40, 41 degrés et quelquefois plus — qui dure environ 4 à 11 jours, puis retombe lentement sans hypothermie consécutive.

Le sang est virulent pendant toute la durée de la fièvre, qui est le symptôme capital du typhus exanthématique du cobaye, qui peut présenter en outre un léger amaigrissement.

Les cobayes généralement ne succombent pas à cette affection.

Charles Nicolle affirme que chez le cobaye la courbe thermique précédée d'une incubation de 5 jours au minimum est absolument caractéristique de typhus exanthématique.

Cette opinion n'est pas admise par tous les expérimentateurs.

P.-K. Olitzky a montré qu'un matériel ne contenant pas le virus exanthématique vivant (certains bacilles diphtéroïdes p. ex.) pouvait déterminer chez le cobaye une courbe analogue à celle du virus exanthématique.

D'autre part, en 1922, J. Ségat a isolé, du sang et de la matière cérébrale des cobayes atteints de typhus exanthématique, un champignon (*pacillomyces*) qui, inoculé au cobaye neuf, produit une maladie fébrile qui rappelle, en ses éléments, le typhus expérimental : incubation, forme, durée et terminaison, avec la possibilité d'obtenir des passages en série.

En outre, les cobayes infectés par ce champignon présentent des lésions d'infiltration périvasculaire analogues à celles décrites dans le typhus expérimental.

Le typhus exanthématique du cobaye est transmissible de cobaye à cobaye et du cobaye au singe; on a pu intercaler des poux dans ce cycle.

Le virus ne semble pas s'atténuer pendant les passages; M^{me} Helena Sparow, en s'inoculant la substance virulente du cerveau d'un cobaye exanthématique, a démontré que le virus était encore virulent au 22^e passage.

Les cobayes peuvent donc être considérés comme animaux de choix pour la conservation du virus exanthématique dans les laboratoires.

En 1922, J.-F. Anderson et J. Goldberger avaient remarqué une réaction fébrile chez les lapins inoculés par le virus exanthématique.

Pour infecter cet animal, il faut lui injecter par la voie intraveineuse de la substance cérébrale ou les capsules surrénales d'un cobaye malade et, après une incubation de longue durée (33 à 35 jours), apparaît la fièvre.

D'après Charles Nicolle, le lapin est un mauvais réactif et la fièvre due au virus exanthématique n'est pas bien étudiée, le sang normal du lapin étant toxique pour le cobaye.

Le rat inoculé avec le sang virulent du cobaye ne présente aucun symptôme morbide et pourtant son sang se montre virulent après une période d'incubation.

Comme chez le rat, le typhus exanthématique peut,

bien que rarement, évoluer silencieusement, chez le cobaye, chez le singe et, à un moindre degré, chez l'homme (surtout chez les enfants).

Charles Nicolle a décrit ces cas sous le nom d'infections inapparentes.

M. le professeur Nattan-Larrier, dans son savant cours au Collège de France, a insisté longuement sur l'intérêt capital que ces infections inapparentes présentent pour la question de réservoir de virus.

REVUE DE TOUS LES GERMES PROPOSES

comme agents causals du Typhus exanthématique

Dès le commencement de l'ère pastorienne, des recherches ont naturellement été entreprises pour trouver l'agent pathogène du typhus exanthématique.

De nombreux microbes ont été rencontrés soit dans le sang ou les organes des exanthématiques et des animaux atteints de typhus expérimental, soit dans l'intestin de poux vecteurs de cette maladie.

Le plus grand nombre de ces microbes ne furent pas retenus, quelques autres furent regardés comme étant les agents d'une infection secondaire ou comme simples saprophytes.

Un petit nombre seulement retint pendant plusieurs années l'attention des savants.

Nous allons nous appliquer à donner ici une énumération, aussi complète que possible, de ces différents microbes, en nous arrêtant un peu plus longuement sur quelques-uns qui, du fait du rôle important qu'on leur a attribué, méritent de retenir notre attention.

En 1881, Brautlich, ayant prélevé de l'urine chez des

exanthématiques, réussit à isoler un microbe qui n'a pas été retrouvé par la suite.

Vers la même époque, Moreau et Cochy d'une part, Hallier d'autre part, rencontrèrent, dans du sang d'exanthématique, les premiers un bacille et le second un micrococcus qui, également, n'ont jamais été retrouvés depuis.

Il en est de même du streptobacille de Hlava rencontré par lui en 1888 dans le sang de malades atteints de typhus exanthématique, mais surtout et de façon plus fréquente, après la mort, dans le sang et la rate de personnes ayant succombé à cette maladie.

Cornil et Babes, en 1890, isolèrent une bactérie mobile. Deux ans plus tard, Calmette et Thoinot rencontrèrent dans du sang, retiré du cœur et de la rate, des granules réfringents, pourvus d'un prolongement court et se mouvant rapidement.

La même année, Lewascheff trouva dans du sang, extrait de la rate par ponction, des corpuscules ayant la forme de cocci, de coccobacilles ou de spirochètes.

Calmette, en 1893, retrouva dans le sang de la rate des granulations sphériques, présentant quelquefois un prolongement filiforme et également des filaments spirilliformes pourvus de spores et souvent accolés aux globules sanguins.

La même année Courtis et Combemale trouvèrent un diplocoque de très petites dimensions.

En 1894, Dubief et Bruhl ont décrit un diplocoque trouvé dans le sang et surtout au niveau des taches et dans les exsudats pharyngés.

E. Gotschlich a trouvé, en 1903, dans du sang pro-

venant d'exanthématiques, un protozoaire très semblable au pyroplasma bigeminum.

En 1906, Galesesco et Slatineano signalèrent dans le sang des malades des corpuscules longs de 2 à 3 μ en forme d'haltères et dont les extrémités avaient plus d'affinité pour les colorants que leur partie centrale.

En 1908, Markus Rabinowitch a trouvé dans du sang d'exanthématique, coloré par le procédé de Giemsa, des bâtonnets très courts présentant une zone médiane claire.

Ces bâtonnets, souvent disposés par paires, étaient également présents dans les pétéchie et les organes des individus morts de typhus exanthématique.

Cet auteur a donné le nom de *diplobacillus exanthematicus* à ce microbe qu'il a pu obtenir en culture pure.

En 1909, Horiuchi a décrit un bacille et, un peu plus tard, Wilson un diplocoque prenant le Gram.

En 1910, E.-F. Campbell a vu, seulement au stade d'exanthème dans le sang retiré du rash, un diplocoque non cultivable.

Dans la même année, H.-T. Ricketts et R.-M. Wilder ont trouvé, par la méthode de coloration de Giemsa, un microorganisme dans le sang des malades et dans l'intestin des poux infectés.

En 1913, von Prowazek a observé dans le sang d'exanthématique des corpuscules intraleucocytaires se colorant en rouge carmin par le Giemsa et semblables au microbe vu par Ricketts et Wilder.

En 1914, H. Plotz a décrit un microbe anaérobie, prenant le Gram, qu'il avait trouvé dans le sang des

malades atteints de la maladie de Brill identifiée plus tard avec le typhus exanthématique par J. Goldberger et J.-F. Anderson.

Ce bacille, cultivé dans des conditions anaérobiques et inoculé par la voie intrapéritonéale, provoquerait chez le cobaye, après l'incubation de 24 à 48 heures, une hyperthermie durant 4 à 5 jours; mais cet animal ne devient pas immun contre l'inoculation ultérieure du virus exanthématique.

Ce microbe a été retrouvé plus tard dans du sang d'exanthématique et, d'après P.-K. Olitzky, il aurait été rencontré dans du sang de cobaye et du singe présentant le typhus expérimental et aussi chez des poux infectés.

A cause de ces faits, le *bacillus typhi exanthematici* de Plotz a été considéré pendant un certain temps par Plotz, Baehr, Olitzky et quelques autres auteurs comme agent pathogène du typhus exanthématique.

D'après Charles Nicolle la fièvre chez le cobaye inoculé de virus exanthématique n'apparaît jamais avant le cinquième jour de l'inoculation, tandis que dans l'expérience de H. Plotz, l'hyperthermie se produit au bout de 24 à 48 heures.

Il ne s'agirait donc pas là du vrai virus exanthématique.

Le bacille de Plotz n'a pas toujours été rencontré dans le sang des exanthématiques et Löwy qui a isolé facilement le bacille de Plotz dans le sang du cobaye inoculé par ce microbe n'a pas réussi à l'isoler chez le cobaye présentant le typhus expérimental.

P.-K. Olitzky a montré en 1922 que le sang du

cobaye, à la fin de la période d'incubation, était virulent, quoique ne contenant pourtant ni bacille de Plotz, ni aucun microbe cultivable; mais aussitôt que la fièvre apparut il réussit à cultiver plusieurs microbes, parmi lesquels le bacille de Plotz.

Cette même année, P.-K. Olitzky a démontré qu'une grande quantité de bacilles de Plotz, centrifugés et mis en suspension dans de l'eau physiologique puis inoculés au cobaye, ne provoquent chez celui-ci aucun symptôme morbide et ne le préservent pas contre le virus exanthématique.

Cet auteur, qui a défendu pendant longtemps la spécificité du bacille de Plotz, est convaincu, d'après ses travaux personnels, que ce microbe n'est pas l'agent pathogène du typhus exanthématique, pas plus que le proteus, le staphylocoque doré, le streptocoque ou le bacille de Gärtner trouvés dans le sang du cobaye présentant le typhus expérimental.

Actuellement la question se trouve ainsi être définitivement résolue; ce bacille n'est pas considéré comme agent causal du typhus exanthématique et il est probablement un microbe banal introduit dans le sang à la faveur de l'état de moindre résistance de l'organisme soumis à l'influence du virus exanthématique.

En 1915, pendant l'épidémie de typhus exanthématique qui a sévi en Serbie, Topley n'est pas parvenu à isoler le bacille de Plotz; mais il a trouvé un diplocoque, et, plus tard, Penfold cherchant le même bacille, a isolé un coccus.

Futaki a observé, dans l'urine des malades et sur

des coupes de reins provenant d'individus morts de typhus exanthématique, un spirochète semblable au *treponema pallidum*.

Ce même spirochète, qui traverse le filtre, a été trouvé dans l'urine, les reins et les capsules surrénales d'un *macacus rhesus*, inoculé avec du sang d'exanthématique.

On l'a observé également chez des poux infectés.

Goldenstein a réussi à isoler, du sang de malades, un coccobacille qui se reproduit dans tous les milieux de culture, et qui ne prend pas le Gram.

Vers la même époque, P. Przigode a isolé, du sang d'exanthématique, un bacille court, immobile, prenant le Gram, anaérobé, agglutiné par du sérum d'exanthématique, très semblable au bacille de Plotz.

Stempell a trouvé, dans le contenu intestinal des poux infectés, des microbes ayant la forme de virgules et présentant un ou plusieurs noyaux centraux.

C.-I.-C. van Hoogenhuijze a découvert, dans du sang d'exanthématique, un diplobacille immobile et prenant le Gram.

Ce microbe put être cultivé : il est agglutiné par le sérum d'exanthématique et provoque une élévation thermique chez le cobaye.

D. Danielopolu a signalé, chez les exanthématiques, dans le protoplasma de polynucléaires, la présence à peu près constante de corpuscules ronds ou ovoïdes, quelquefois en forme de bâtonnets et se colorant en bleu par le Giemsa.

D'après l'auteur, ces corpuscules seraient le produit de dégénérescence protoplasmique des polynucléaires.

Des microorganismes en forme de bacilles ou de cocci furent encore décrits par Proescher, Milman, Gaston, Fuerth, Muller, Hort et Ingram, Arnheim, Rudisjicinsky, Petruschky et Zeiss.

En 1916, Weil et Felix ont isolé de l'urine, et plus tard du sang et des matières fécales de malades atteints de typhus exanthématique, un microbe qui appartient au groupe des proteus et qu'ils désignent sous le nom de proteus x¹⁹.

Ce proteus a la propriété d'être agglutiné par le sérum d'exanthématique, dans presque cent pour cent des cas et à un taux élevé (d'après Weil à partir de un pour cent jusqu'à un pour dix mille).

La réaction est positive dès le cinquième ou sixième jour après le début de la maladie; elle augmente en intensité pendant l'évolution de celle-ci et reste positive à un taux très élevé pendant la convalescence.

Le proteus x¹⁹ est agglutiné par le sérum des malades atteints d'autres maladies et surtout de typhoïde et paratyphoïde, mais à un taux très peu élevé, ne dépassant pas, dans la grande majorité des cas, un pour cinquante.

Du fait qu'il était isolé chez les exanthématiques, et à cause de la propriété qu'il possède d'être agglutiné par le sérum de ceux-ci, Weil et Felix, Friedberger et quelques autres auteurs ont regardé ce microbe comme agent pathogène du typhus exanthématique.

Les recherches faites à ce sujet ont montré que le bacille de Weil et Felix ne peut pas être considéré comme agent pathogène de cette maladie.

Déjà en 1909, par conséquent bien avant les tra-

vaux de Weil et Felix, W.-J. Wilson avait isolé de l'urine de malades un microbe appartenant au groupe des colibacilles et qui était facilement agglutiné par du sérum d'exanthématique.

Charles Nicolle et Charles Comte ont montré le pouvoir agglutinant du sang d'exanthématique sur le *micrococcus melitensis*; mais ces microbes sont agglutinés à un taux inférieur à celui du proteus x¹⁹.

Il ne paraît pas non plus exister d'immunité croisée entre le virus exanthématique et le proteus x¹⁹.

En effet, d'après Otto et Winkler, les lapins ne sont pas protégés par l'inoculation de l'x¹⁹ contre le virus exanthématique et les lapins infectés par celui-ci réagissent à l'inoculation de l'x¹⁹.

Schlossberger a montré aussi que les cobayes, qui ont reçu simultanément dans le péritoine du sang d'exanthématique et le proteus x¹⁹, présentent deux maladies distinctes.

Aussitôt après l'inoculation la fièvre apparaît, elle dure plusieurs jours et est due au bacille de Weil et Felix.

Dix à douze jours après l'inoculation on observe une deuxième poussée de la température qui répond, cette fois, à l'inoculation du virus exanthématique.

Les cobayes immunisés contre le virus exanthématique succombent à l'inoculation d'une dose mortelle de proteus x¹⁹ comme les cobayes témoins.

D'autre part, les cobayes vaccinés contre le proteus x¹⁹ réagissent absolument comme des cobayes neufs à l'inoculation du sang d'exanthématique.

Doerr et Pick ont démontré que le proteus x¹⁹ est

agglutiné par le sérum du lapin atteint du typhus expérimental, bien que ce microbe n'ait pu être isolé par eux chez cet animal.

D'après les mêmes auteurs, l' x^{19} ne se retrouve pas chez le cobaye exanthématique et le sérum de celui-ci n'agglutine pas ce microbe, tandis que, d'après Möllers et Wolff, le sérum des cobayes inoculés avec l' x^{19} donne la réaction de Weil-Felix.

D'après Jacobitz, le sérum des exanthématiques et le sérum des lapins immunisés contre l' x^{19} agglutinent ce microbe à un taux à peu près équivalent; mais ce taux n'est plus du tout le même si on chauffe les sérums ou les microbes.

Le sérum des malades devient inactif si on le maintient à une température de 63 à 65 degrés pendant seulement une demi-heure; tandis que le sérum des lapins ne perd son pouvoir agglutinant qu'après avoir été chauffé pendant une heure et à 75 degrés.

Le proteus x^{19} chauffé pendant deux heures à 50 ou 55 degrés devient peu agglutinant par le sérum de malades, mais il se retrouve agglutiné, tout comme l' x^{19} non chauffé, par le sérum des lapins immunisés contre lui-même.

Kuczynski, ayant introduit dans l'intestin des poux, par piqure du 2^e ou 3^e segment abdominal, un peu de culture de proteus x^{19} , put constater que ce microbe se multipliait en donnant de longues chaînes qui remplissaient la lumière intestinale et les poux succombaient en deux ou trois jours.

A l'encontre de ces expériences négatives, d'autres,

au contraire, positives, furent signalées, en 1921, par Friedberger et F. Schiff.

Ces auteurs, ayant inoculé à trois cobayes, qui avaient auparavant subi l'infection exanthématique, la dose mortelle de proteus x¹⁹, ces animaux résistèrent tandis que les cobayes témoins succombèrent 36 heures après l'inoculation.

Chez les lapins, ces auteurs ont obtenu des résultats semblables.

Mais il semblerait toutefois, d'après leurs expériences plus récentes, que les cobayes préparés avec les cultures de proteus x¹⁹ résistent mieux que les cobayes neufs à l'infection du virus du typhus exanthématique.

Nous signalons, en passant, que Modinos a traité, par le vaccin préparé avec des proteus x¹⁹, 12 cas de typhus exanthématique. Il a réussi, par ce moyen, à abréger la durée de la maladie et à en éviter les complications.

Quoi qu'il en soit, ces expériences ne suffisent point à démontrer que l'x¹⁹ est l'agent pathogène du typhus exanthématique, tandis que tout semble prouver qu'il n'a rien à voir avec le virus de cette maladie.

La grande majorité des auteurs sont d'avis que la réaction de Weil-Felix, qui rend des services incontestables dans le diagnostic du typhus exanthématique, est une paragglutination, l'x¹⁹ paraissant n'être autre chose qu'un simple saprophyte.

LA THEORIE DU VIRUS FILTRANT

En présence de ces échecs, rendant impossible toute démonstration de l'existence d'un germe pathogène visible dans le sang et les tissus des hommes et des animaux malades, il était naturel de songer que nous avons à faire à un virus filtrant.

Déjà, en 1910, J.-F. Anderson et J. Goldberger, H.-T. Ricketts et R.-M. Wilder, au cours de leurs travaux sur le typhus exanthématique, au Mexique, se sont appliqués à rechercher la filtration du virus exanthématique.

Ces auteurs se servaient de sérum (dilué dans un peu d'eau physiologique) obtenu par centrifugation de sang d'exanthématique défibriné et filtré sur la bougie Berkefeld.

J.-F. Anderson et J. Goldberger ayant prélevé 5 centimètres cubes de ce sérum, après filtration, ils les injectèrent dans la cavité péritonéale du *macacus rhesus*; ce singe n'accusa aucun symptôme morbide à la suite de cette inoculation.

Deux macaques témoins inoculés avec 6 et 8 centimètres cubes du même sérum non filtré contractèrent le typhus expérimental.

Deux expériences faites par H.-T. Ricketts et R.-M. Wilder ont donné les mêmes résultats.

Peu après, Charles Nicolle, A. Conor et E. Conseil se sont livrés aux mêmes recherches à l'Institut Pasteur de Tunis.

Dans leurs expériences ils utilisèrent le sérum obtenu par coagulation spontanée du sang virulent du chimpanzé au deuxième jour de l'infection.

Ce sérum fut filtré sur des bougies Berkefeld du modèle très perméable (imperméable aux bacilles du choléra des poules) six heures environ après la séparation du sérum et du caillot.

Les singes qui servirent à ces expériences étaient des bonnets chinois.

Au bonnet 21 fut injecté sous la peau deux centimètres cubes du sérum non filtré et au bonnet 22 la même dose du sérum filtré; le bonnet 46 reçut dans la cavité péritonéale quatre centimètres cubes et le bonnet 47, sous la peau, six centimètres cubes du sérum filtré.

Les trois premiers n'ont présenté à la suite de ces inoculations aucun symptôme morbide et, éprouvés un mois et demi plus tard, ils contractèrent le typhus expérimental.

Au contraire le bonnet 47, qui avait reçu sous la peau six centimètres cubes du sérum filtré, a présenté une légère élévation thermique (de 5 à 8 dixièmes de degré) du 15^e au 22^e jour et, 44 jours plus tard, il se trouvait immunisé contre une nouvelle infection.

Une deuxième série d'expériences a été faite avec du sérum obtenu par coagulation de sang pris chez

un malade atteint de typhus exanthématique : trois bonnets chinois reçurent dans la cavité péritonéale 18 centimètres cubes, 12 centimètres cubes et 6 centimètres cubes du sérum filtré et un quatrième, par la même voie, reçut 8 centimètres cubes du sérum non filtré.

Aucun bonnet ne présenta de symptômes morbides et deux de ces animaux, éprouvés au bout de 52 jours, contractèrent le typhus expérimental.

Poursuivant leurs recherches, Charles Nicolle, A. Conor et E. Conseil injectèrent, un peu plus tard, à un bonnet chinois, 10 centimètres cubes de sérum sanguin non filtré obtenu par coagulation et utilisé neuf heures après la prise du sang. Ce singe présenta les symptômes caractéristiques du typhus expérimental.

De ces expériences Charles Nicolle, A. Conor et E. Conseil avaient déduit que le microbe du typhus exanthématique pouvait être un microbe filtrant et probablement intra-cellulaire.

Comme preuve de filtration, ils retinrent le cas de ce singe, qui fut trouvé immunisé contre le sang virulent 44 jours après l'inoculation du sérum filtré.

Comme preuve du siège intracellulaire ils se basaient sur ce fait que le sérum non filtré de coagulation n'est pas infectieux ou ne l'est que très rarement, parce que le caillot renferme tous les éléments figurés du sang dans lesquels sont inclus les microbes pathogènes.

Le cas où le sérum non filtré fut infectieux s'expliquerait par le passage des microbes pathogènes dans le sérum à la faveur de la désagrégation cellulaire qui

se produit inévitablement après plusieurs heures de coagulation.

Ces microbes, étant donné leurs dimensions invisibles, une fois passés dans le sérum traversent aisément le filtre.

Ces mêmes auteurs expliquent, d'une part, que le sérum non filtré, obtenu par la défibrination du sang, dans les expériences des auteurs américains, doit fatalement contenir le virus exanthématique à cause de la destruction des éléments figurés du sang, destruction due précisément à cette défibrination et, d'autre part, que la centrifugation peut très bien ne pas débarrasser complètement le sérum de tous ses microbes.

Toutes les expériences faites postérieurement par Charles Nicolle et un grand nombre d'autres expérimentateurs sur le virus exanthématique, ont démontré sa non filtrabilité.

En 1912, J.-F. Anderson et J. Goldberger avaient inoculé à sept singes le filtrat du sang d'exanthématique et aucun d'eux n'a présenté des symptômes morbides.

Plus tard, à l'inoculation d'épreuve, cinq ont contracté le typhus expérimental et deux étaient immunisés; mais, peu de temps après, ces deux singes avaient perdu leur immunité et furent infectés, l'un à la seconde et l'autre à la suite d'une troisième injection de sang virulent.

P.-K. Olitzky a fait de nombreuses et très minutieuses expériences sur le sang et divers tissus de cobaye (cerveau, rate, etc.) broyés par différents procédés, émulsionnés et filtrés.

Il n'a réussi en aucun cas à produire de l'infection avec le filtrat, tandis que la maladie s'ensuivit régulièrement avec du sang et des tissus broyés et désagrégés, mais non filtrés.

Avec les hémato blastes (dont la haute virulence a été prouvée par Kusama pour les hémato blastes du singe et par J. Ségal pour ceux du cobaye) les expériences suivantes ont été faites :

Les hémato blastes obtenus purs par centrifugation fractionnelle du sang ont été broyés et délayés dans de l'eau physiologique.

Ce liquide filtré se montre non virulent, tandis que le même liquide, simplement centrifugé pour le débarrasser des débris cellulaires et décanté, se montre virulent.

La question semble donc actuellement résolue en faveur de la non-filtrabilité du virus exanthématique.

La grande majorité des auteurs admettent, et même Charles Nicolle tend à admettre aussi, que le virus exanthématique ne filtre pas.

Cet auteur n'a pas pu infecter les animaux, sensibles au virus exanthématique, par le filtrat de poux infectieux, bien que, dans une expérience, la bougie fût perméable au virus de la grippe.

SIEGE DU VIRUS

Etant donné que, malgré toutes leurs tentatives, Charles Nicolle et ses collaborateurs n'ont pu arriver à mettre en évidence l'agent pathogène du typhus exanthématique, il devenait alors intéressant de préciser sa localisation dans le sang (partie liquide ou éléments figurés).

Charles Nicolle, A. Conor et E. Conseil ont réalisé les expériences suivantes :

Première expérience. — Le sang utilisé a été prélevé par ponction veineuse sur un malade au septième jour d'un typhus exanthématique grave.

Ce liquide fut recueilli par fraction de 18 centimètres cubes dans des tubes à centrifugation contenant déjà deux centimètres cubes d'une solution de citrate de soude à 5 pour 100.

Deux de ces tubes furent centrifugés pendant douze minutes, tandis qu'un troisième a été laissé de côté avec son contenu.

Immédiatement après la centrifugation quelques centimètres cubes de plasma furent prélevés à la partie supérieure des tubes.

D'autre part, la couche leucocytaire fut recueillie avec soin et additionnée d'eau physiologique à 8 pour 100; quelques centimètres cubes de globules rouges furent prélevés à la partie la plus profonde des tubes et additionnés du même liquide.

Les globules blancs et les globules rouges en suspension dans l'eau physiologique ont été centrifugés pendant dix minutes, puis séparés du liquide dans lequel on les avait lavés.

Cinquante minutes s'écoulèrent ainsi entre le prélèvement du sang et les inoculations pratiquées dans la cavité péritonéale de bonnets chinois.

Le bonnet 81 reçut cinq centimètres cubes de sang complet citraté; le bonnet 82 cinq centimètres cubes de plasma citraté; le bonnet 83 deux centimètres cubes et demi de globules rouges centrifugés et lavés et le bonnet 84 un millimètre cube environ de la couche leucocytaire obtenue par centrifugation et lavée.

Cette couche leucocytaire contenait, à peu près, trois quarts de globules rouges et seulement un quart de leucocytes.

Les auteurs avaient pris soin auparavant d'inoculer, dès le moment de la récolte du sang, avec une dose de 4 centimètres cubes et demi de ce produit, un bonnet chinois témoin (57) et deux autres bonnets (62 et 71) vaccinés par une atteinte antérieure.

Les résultats de cette expérience ont été les suivants :

Le bonnet 57 témoin (sang frais) ; incubation : 16 jours; typhus exanthématique moyen de 12 jours

dé durée. Les bonnets 62 et 71 vaccinés (sang frais); néant.

Le bonnet 81 (sang citraté); incubation : 12 jours; typhus exanthématique moyen de 9 jours de durée.

Le bonnet 82 (plasma citraté); incubation : 8 jours; typhus exanthématique de 9 jours de durée.

Le bonnet 83 (globules rouges); incubation : 13 jours; typhus exanthématique abortif de 5 jours; la température atteint 40 degrés pendant deux jours et ne les dépasse qu'une seule fois.

Le bonnet 84 (globules blancs); incubation : 6 jours; typhus exanthématique grave de 9 jours; la température dépasse 40 degrés pendant ces 9 jours.

Deuxième expérience. — Cette expérience fut pratiquée dans les mêmes conditions que la précédente avec le sang d'un malade au 13^e jour d'un typhus exanthématique grave, la veille de la défervescence.

La séparation des divers éléments du sang a demandé 30 minutes et fut plus parfaite que dans la première expérience.

La couche leucocytaire ne contenait qu'une proportion minime de globules rouges.

Trois singes furent inoculés dans la cavité péritonéale: le bonnet 67 avec 5 centimètres cubes de plasma citraté; le bonnet 68 avec 3 centimètres cubes de globules rouges centrifugés et lavés; le bonnet 69 avec 1 millimètre cube de globules blancs, représentant approximativement le dépôt leucocytaire obtenu par centrifugation de 10 centimètres cubes de sang.

Les résultats de cette expérience ont été les suivants :

Le bonnet 67 (plasma citraté); incubation : 13 jours; typhus exanthématique léger de 7 jours de durée; la température n'atteignit 40 degrés que pendant trois jours.

Le bonnet 68 (globules rouges); néant.

Le bonnet 69 (globules blancs); incubation : 7 jours; typhus exanthématique grave de 11 jours de durée; la température dépasse 40 degrés pendant 9 jours.

Eprouvés 67 jours après, par une injection intrapéritonéale de 5 centimètres cubes de sang provenant du bonnet 88, atteint de typhus exanthématique grave au 5^e jour de la fièvre, les bonnets 67 et 69 n'ont pas réagi; le bonnet 68 (globules rouges) a présenté un typhus exanthématique grave après 11 jours d'incubation.

En se basant sur ces expériences et sur l'existence de lésions de dégénération de leucocytes polynucléaires dans le typhus exanthématique, Charles Nicolle et ses collaborateurs ont émis l'opinion que, dès la période d'état, le siège principal, sinon unique, de l'agent inconnu du typhus exanthématique était le globule blanc.

D'après ces auteurs, la localisation dans les globules blancs des microbes, phagocytés en quelque sorte, donnerait la seule explication plausible des résultats presque toujours négatifs de la filtration du sérum.

Le microbe invisible du typhus exanthématique,

dont les faibles dimensions devraient, par là-même, permettre le passage à travers la bougie Berkefeld, retenu dans des cellules de dimensions plus grandes que les pores du filtre, ne peut traverser ceux-ci.

Cette opinion de Charles Nicolle sur le siège du virus exanthématique dans les leucocytes fut admise par la grande majorité des expérimentateurs; elle est devenue classique, malgré l'impossibilité d'une preuve absolue à cause de la difficulté de séparer les leucocytes des autres éléments figurés du sang.

L'expérience avec le matériel leucocytaire pur a été récemment réalisée par J. Ségat à l'aide du procédé suivant :

Des cobayes atteints de typhus expérimental reçurent, à différentes périodes de l'évolution de la maladie, 10 centimètres cubes de bouillon stérile dans la cavité péritonéale.

L'injection fut poussée très lentement afin d'éviter tout traumatisme des capillaires ainsi qu'une extravasation sanguine.

Ces animaux furent sacrifiés de 2 à 5 heures après l'injection; la paroi abdominale fut disséquée avec soin et l'exsudat aspiré avec une pipette Pasteur par un tout petit orifice pratiqué dans le péritoine.

Dans la plupart des cas J. Ségat trouva que cet exsudat contenait uniquement des leucocytes presque toujours polynucléaires.

Dans certains autres cas cependant le liquide présentait une coloration rose due à la présence, constatée par l'examen microscopique, de nombreux globules rouges.

Des cobayes furent inoculés soit avec 4 à 5 centimètres cubes de cet exsudat (contenant dans certaines expériences plus de 58.000 leucocytes par millimètre cube), soit avec des leucocytes obtenus par centrifugation de la même quantité d'exsudat et délayés dans du sérum physiologique.

Dans une expérience, les leucocytes ainsi obtenus avaient été mis à macérer dans de l'eau distillée.

Résultats : Dans aucun cas (4 expériences) l'injection des leucocytes n'a produit d'infection chez les animaux inoculés.

Mêmes résultats négatifs avec exsudat total lorsque celui-ci ne contenait que des leucocytes (3 expériences), tandis que l'injection d'un exsudat sanguinolent infectait toujours les cobayes inoculés.

Ces résultats étaient contrôlés par l'injection simultanée du sang et du cerveau d'animaux exanthématiques ayant servi aux expériences et qui ont montré qu'ils étaient virulents.

Dans chaque cas où les cobayes, qui n'ont pas réagi à l'injection de leucocytes ou d'exsudat péritonéal total, ont été ultérieurement éprouvés pour l'immunité, ils ont contracté le typhus expérimental.

Ces expériences tendraient à démontrer la non-virulence de leucocytes d'animaux exanthématiques.

D'autre part, les expériences de Kusama avec du sang de singe, et celles de J. Ségat avec du sang de cobaye, prouvent la connexion étroite entre le virus et les hémato blastes du sang.

Le sang fut reçu dans un volume égal d'une solution de citrate de soude à 2 pour 100 et de glycose à 1

pour 100 et centrifugé 5 à 7 minutes à 3.000 tours à la minute.

Les tubes furent laissés 2 heures à la glacière ; ensuite le plasma surnageant ayant une apparence laiteuse fut décanté et centrifugé à nouveau pendant 45 minutes à 6.000 tours par minute ; l'examen microscopique a montré alors que le sédiment était composé uniquement d'hématoblastes et que le liquide jaunâtre surnageant ne contenait aucun élément figuré.

Le plasma débarrassé, par une centrifugation prolongée, de la présence de tout élément figuré se montre sans virulence (4 expériences) même à haute dose (5 centimètres cubes), tandis que l'inoculation des hématoblastes a invariablement produit l'infection, même avec la petite quantité qui fut retirée de un centimètre cube et demi de sang traité

D'après J. Ségat, ce fait servirait à expliquer les résultats des inoculations de Charles Nicolle qui a opéré avec le matériel leucocytaire obtenu par une centrifugation beaucoup plus longue (18 minutes) et composé en grande partie d'hématoblastes.

Ces résultats ont été confirmés par les expériences de J.-A. Arkwright et A.-W. Bacot, en Egypte, qui ont répété les expériences de J. Ségat sur le cobaye et aussi avec les hématoblastes provenant de cas humains.

Les travaux de J.-A. Arkwright et A.-W. Bacot ont confirmé la haute virulence des hématoblastes même en solution très diluée.

LE ROLE DU POU

dans la transmission du virus exanthématique

Bien qu'il ne possédât aucune donnée précise sur l'étiologie du typhus exanthématique, Murchison, pour limiter le champ de propagation de cette maladie et parmi tous les moyens qu'il préconisa, avait cependant proposé de s'attacher tout spécialement à la destruction des ectoparasites humains.

Dès 1893, Netter avait émis l'idée que les exanthématiques propagent la maladie grâce aux parasites qu'ils hébergent.

Un peu plus tard, Combemale émettait la même opinion.

Corteso, se basant sur les expériences acquises à l'occasion d'une épidémie qui sévit à Madrid, prétendait dans son rapport, présenté au Congrès international d'hygiène, tenu à Paris en 1903, que le typhus exanthématique est transmis par l'intermédiaire des poux et des puces, mais il ne put fournir de preuves expérimentales à ce sujet.

Les poux furent surtout accusés d'être les vecteurs du virus exanthématique dès que E. Sergent et H.

Foley, en 1908, eurent définitivement établi le rôle de ces insectes dans la transmission de la fièvre récurrente, maladie qui apparaît quelquefois en compagnie, mais toujours dans les mêmes conditions que le typhus exanthématique.

Ce n'est qu'en 1909, au cours des expériences qu'ils entreprirent sur les singes, que Charles Nicolle, C. comte et E. Conseil donnèrent la preuve expérimentale décisive du rôle du pou de corps dans la transmission du typhus exanthématique.

Ce fait est d'importance capitale pour la prophylaxie de cette maladie.

Ces auteurs ont recueilli 29 poux de corps sur des individus sains; après avoir laissé ces parasites à jeun pendant 8 heures, ils les déposèrent sur le corps d'un bonnet chinois gravement atteint de typhus expérimental.

Le lendemain et les jours suivants ces poux furent reportés sur deux bonnets chinois tout à fait sains, qui furent piqués par eux pendant 6 et 12 jours consécutifs.

Ces deux animaux, à la suite de ces piqûres, ont contracté le typhus expérimental après des incubations de 24 et 40 jours; leur sang était virulent pour les autres singes et, éprouvés neuf mois plus tard, ils se sont montrés immunisés contre une nouvelle infection.

H.-T. Ricketts et R.-M. Wilder, J.-F. Anderson et J. Goldberger, en Amérique, ont confirmé ces expériences de Charles Nicolle, C. Comte et E. Conseil.

H.-T. Ricketts et R.-M. Wilder ont réussi à infecter

des singes par les matières fécales et le contenu intestinal de poux infectés.

Depuis, un grand nombre d'expérimentateurs ont réussi à provoquer le typhus expérimental chez le singe en lui injectant dans le péritoine le produit du broyage de poux infectés, et Charles Nicolle, G. Blanc et E. Conseil, faisant les mêmes expériences, ont conclu que les poux ne deviennent infectieux qu'à partir du septième jour après le repas infectant. Mais ils sont toujours infectieux les 9^e et 10^e jours, ainsi que leurs matières fécales.

La transmission héréditaire du virus exanthématique chez les poux n'est pas démontrée.

Cependant, E. Sergent, H. Foley et C. Vialatte, ayant déposé des lentes, provenant de poux infectés, sur la peau scarifiée d'un homme, celui-ci contracta le typhus exanthématique.

Charles Nicolle a remarqué que la surface extérieure des lentes pouvait être contaminée par les matières fécales de leurs parents, et toutes les expériences faites par cet auteur, ainsi que par J.-F. Anderson et J. Goldberger, W. Nöller et d'autres, pour transmettre le typhus exanthématique aux animaux, par les poux issus des poux infectés, ont été négatives.

D'après les expériences de J.-F. Anderson et J. Goldberger, H. Töpfer, Charles Nicolle et quelques autres auteurs, le pou de tête (*pediculus capitis*) peut aussi transmettre l'infection exanthématique, mais la propagation de la maladie par cet insecte doit être extrêmement rare.

E.-E. Atkin et A. Bacot ont démontré qu'un singe

neuf peut contracter le typhus exanthématique si on lui inocule sous la peau des poux de singe (*pedicinus longiceps*) recueillis sur des singes infectés.

Toutes les tentatives faites pour transmettre le typhus exanthématique à l'aide des poux du pubis (*phthirus inguinalis*), des punaises, des puces et des autres insectes ou acariens, ont échoué.

Dans quelques cas exceptionnels, des personnes soigneusement protégées contre les poux, mais exposées à être souvent en contact avec des exanthématiques qui toussaient fréquemment, contractèrent la maladie.

R. Kraus, E. Friedberger et quelques autres auteurs expliquent que l'infection avec les gouttelettes salivaires est favorisée par les érosions des muqueuses buccale et pharyngée qui se produisent quelquefois chez les exanthématiques.

Dans la grande majorité des cas, sinon dans tous, les poux de corps, et exceptionnellement les poux de tête, propagent le typhus exanthématique.

Les grandes épidémies de ces dernières années disparurent en quelques mois grâce à la destruction systématique des poux, et, actuellement, leur rôle dans la transmission du typhus exanthématique est universellement admis.

LA « RICKETTSIA PROWAZEKI »

Parmi les microorganismes qui ont été proposés comme susceptibles d'engendrer le typhus exanthématique, celui étudié par H.-T. Ricketts et R.-M. Wilder en 1910 retient actuellement l'attention des savants et serait le véritable agent pathogène de cette maladie.

D'après H.-T. Ricketts et R.-M. Wilder, c'est un microorganisme bipolaire mesurant environ 2 μ . de long sur 2/3 de μ . de large; ses extrémités se colorent très fortement par le liquide de Giemsa, tandis que le centre demeure à peine visible.

Certaines formes présentent deux granulations de dimensions différentes, la plus grande se colore en rouge et la petite en bleu.

Ce microbe a été rencontré presque constamment dans des frottis de sang d'exanthématiques prélevé du 7^e au 12^e jour de la maladie; il a été revu dans le contenu intestinal et les matières fécales des poux (*pediculus vestimenti*) infectés et plus rarement chez des poux recueillis sur des individus sains.

Peu après, mais toujours en 1910, A. Gavino et J. Girard ont retrouvé ce microbe dans du sang d'exan-

thématique et, de même que les auteurs précédents, ils n'arrivèrent pas à le cultiver.

En 1913, C. Hégler et von Prowazek, examinant des poux infectés, ont vu, mais dans un cas seulement, des corpuscules bipolaires semblables au microbe de Ricketts et Wilder.

En 1914, E. Sergent, H. Foley et C. Vialatte ont trouvé chez des poux, nourris sur des exanthématiques, une forme microbienne qu'ils n'avaient jamais vue, bien qu'ils eussent disséqué des milliers de poux nourris sur des individus sains ou atteints d'autres maladies que le typhus exanthématique.

Ces microbes, qui ont l'aspect de coccobacilles, mesurent de 1 à 3 μ de long sur 0,5 à 0,8 μ de large; leurs deux pôles sont plus fortement colorés par le Giemsa que leur partie centrale, qui reste parfois tout à fait incolore.

Ils en reconnurent trois formes différentes : les plus petites formes ressemblent à des grains, les formes plus grandes sont disposées par paires ou en chaînettes avec les articles peu distincts.

Les auteurs n'ont pas attaché une grande importance à ce microbe qu'ils ont identifié avec celui de Ricketts et Wilder.

La même année Charles Nicolle, G. Blanc et E. Conseil ont isolé le microbe décrit par Sergent, Foley et Vialatte, chez des poux récoltés dans une contrée de la Tunisie où des cas de typhus exanthématique n'étaient plus signalés depuis deux ans.

Von Prowazek et da Rocha Lima ont trouvé en 1915 dans la lumière intestinale et à l'intérieur de

cellules épithéliales de poux infectés, des microorganismes qu'ils n'avaient jamais rencontrés chez des poux récoltés sur des individus sains.

Ces microorganismes, de forme courte, presque coccoïde, mesurent de 0,3 à 0,4 μ ; puis, au cours de leur division ils prennent la forme d'haltères ou de biscuit et mesurent de 0,3 à 0,9 μ .

Les extrémités sont bien colorées par le Giemsa, tandis que la substance intermédiaire reste à peu près claire.

Après la mort de von Prowazek, da Rocha Lima, continuant seul les expériences, a remarqué que ces microbes se multiplient activement dans le protoplasma des cellules épithéliales du tube digestif des poux; ces cellules deviennent énormes, se rompent et vidant leur contenu dans la lumière intestinale.

Les microbes sont visibles dans ces cellules à partir du 4^e ou 5^e jour après le repas infectant et ils s'y développent bien si l'on maintient les poux à la température de 32 degrés.

Les milieux aérobiés ou anaérobiés ensemencés sont restés négatifs.

Da Rocha Lima trouva que ces microbes étaient identiques à ceux décrits par Ricketts et Wilder et par Sergent, Foley et Vialatte et, comme ces auteurs, il a vu, dans les intestins de trois pour cent de poux contaminés, cette forme microbienne, dont il n'a pas pu expliquer la présence, les poux examinés provenant d'individus sains.

Néanmoins, da Rocha Lima considéra ce microbe comme devant être l'agent pathogène du typhus exan-

thématique et lui donna le nom de *rickettsia prowazeki* en mémoire de H.-T. Ricketts et de von Prowazek, victimes de leur dévouement à la science, en faisant des recherches sur cette maladie.

Nöller, en 1916, confirma les expériences de da Rocha Lima relatives à la présence de *rickettsia prowazeki* chez les poux nourris sur des exanthématiques et montra que le sang du cobaye est toxique pour les poux, tandis que ceux-ci peuvent vivre pendant plus de sept jours en se nourrissant exclusivement de sang de porc, celui-ci ne gênant pas l'évolution de *rickettsia*.

La même année, Töpfer et Schüssler ont trouvé des *rickettsia* chez un grand nombre de poux nourris sur des exanthématiques et jamais chez des poux nourris sur des individus sains.

Ils ont constaté, ainsi que l'avait déjà fait da Rocha Lima, que les poux ne présentent pas de *rickettsia* avant le 4^e jour qui suit le repas infectant, mais qu'ils sont presque tous infectés par ce microbe, après le 9^e jour.

Pour être infectés il est nécessaire que les poux soient nourris sur des exanthématiques pendant la période fébrile et non pendant l'incubation ou après la défervescence.

La transmission héréditaire des *rickettsia* chez les poux n'existe pas; les œufs et les lentes issus des poux infectés sont indemnes de ces microbes.

Ces auteurs sont en tous points d'accord avec da Rocha Lima et regardent la *rickettsia prowazeki* comme l'agent pathogène du typhus exanthématique.

Otto et Dietrich, en 1917, ont confirmé les travaux des auteurs précédents; ils ont trouvé des *rickettsia* disposées en chaînettes de plusieurs μ . de longueur et ils ont démontré le pouvoir agglutinant d'une émulsion de *rickettsia* en présence de sérum d'exanthématique.

En 1918, Kuczynski a trouvé des granulations tout à fait identiques à *rickettsia* dans des cellules endothéliales de petits vaisseaux hépatiques chez des hommes morts de typhus exanthématique et, en collaboration avec Jaffe, il a remarqué des granulations semblables dans les nodules vasculaires des pétéchies cutanées.

La même année, le professeur E. Brumpt publia une observation d'après laquelle les piqures de poux normaux étaient inoffensives, bien que ceux-ci présentassent des *rickettsia* dans leur tube digestif.

Les poux recueillis par l'auteur sur des individus sains ont été trouvés porteurs de *rickettsia* ayant la forme elliptique, quelquefois sphérique, mais le plus souvent coccobacillaire.

Les formes rondes mesuraient de 0,4 à 0,6 μ . de diamètre; les formes moyennes de 1,2 à 1,4 μ . de long sur 0,5 μ . de large et les formes grandes, très rares, mesuraient de 1,65 à 2 μ . de long sur 0,6 μ . de large.

Les extrémités de ces microbes, parfois d'inégales grandeurs, étaient plus fortement colorées que leur centre par le liquide de Giemsa.

La lumière du tube digestif, quelques cellules épithéliales de l'intestin et les matières fécales de plu-

sieurs poux étaient si infectées qu'on avait l'impression d'avoir une culture pure.

Ces poux, si fortement infectés par la *rickettsia*, ont été nourris sur l'auteur et celui-ci n'a présenté aucun symptôme morbide à la suite de leurs piqûres.

Le professeur E. Brumpt pensa alors que ces microbes étaient identiques à ceux découverts par les autres auteurs chez les poux nourris de sang d'exanthématiques et nommés par da Rocha Lima *rickettsia prowazeki*.

Ce microbe ne serait pas l'agent pathogène du typhus exanthématique, bien qu'il ait été trouvé dans du sang et dans des organes d'exanthématiques : « Il peut avoir été inoculé par le pou et n'avoir aucune action pathogène; il peut être un simple témoin de l'infection pédiculaire du malade ».

Les preuves données par plusieurs auteurs de la présence de *rickettsia* chez les poux normaux et cette observation du professeur Brumpt ne démontrent pas la non-valeur pathogène de *rickettsia prowazeki*.

Il est établi que les poux peuvent héberger d'autres espèces de *rickettsia*.

Déjà, en 1916, Töpfer a trouvé, dans des frottis de sang de malades atteints de la fièvre des tranchées, un microorganisme très semblable à *rickettsia prowazeki*.

Le sang des malades, inoculé aux cobayes, provoque une élévation thermique et dans le sang de ces animaux malades on retrouve ces microorganismes.

Plus tard, cet auteur a prouvé la présence de ce microbe chez des poux nourris sur des malades

atteints de la fièvre de Volhynie et il lui donna le nom de *rickettsia quintana*.

Jungmann et Kuczynski, en 1917, confirmèrent les travaux de Töpfer ; ils ont trouvé, dans des frottis de sang de malades atteints de la fièvre de Volhynie et dans le contenu intestinal et les matières fécales des poux nourris sur ces malades, une forme microbienne qu'ils n'ont pas pu différencier de *rickettsia prowazeki*.

La même année, Munk et da Rocha Lima ont trouvé des formes microbiennes chez des poux nourris sur des malades atteints de la fièvre de Volhynie et même chez ceux qui étaient nourris sur des individus sains ou atteints d'autres maladies.

Ces auteurs ont constaté que ces microbes, plus gros, plus ovales et moins pléomorphes que la *rickettsia prowazeki*, se multiplient dans la lumière du tube digestif des poux et qu'ils sont souvent accolés sur la surface des cellules épithéliales de l'intestin, tandis que la *rickettsia prowazeki* est intracellulaire.

A ce microbe extracellulaire ils ont donné le nom de *rickettsia pediculi* et ils ont prétendu qu'il n'avait aucune action pathogène.

Richard P. Strong a observé la *rickettsia* chez des poux nourris sur des individus sains et il a rencontré des poux porteurs de *rickettsia* dans certaines régions de la France indemnes du typhus exanthématique et de la fièvre des tranchées.

Da Rocha Lima a décrit, en 1919, une nouvelle espèce de *rickettsia*, observée chez des poux normaux et très semblable à *rickettsia prowazeki*

Ce microbe siègeait dans la lumière du tube digestif, ainsi qu'à l'intérieur de cellules tapissant l'intestin.

D'après P. Weigl, cette *rickettsia* est extrêmement pléomorphe; elle peut se développer dans la lumière intestinale avant de pénétrer dans les cellules épithéliales où elle se multiplie avec une grande rapidité, sans provoquer jamais leur éclatement.

Cette espèce de *rickettsia*, nommée par P. Weigl *rickettsia rocha-limæ*, peut vivre et se multiplier pendant deux mois à la température du laboratoire si on la maintient en suspension dans de l'eau physiologique; d'autre part on a pu la conserver vivante durant plusieurs mois dans des matières fécales de poux ou dans des débris d'intestin desséchés.

Il semble donc bien établi qu'il y ait trois espèces de *rickettsia* qui peuvent se développer chez les poux :

1° La *rickettsia prowazeki*, qui se multiplie exclusivement dans les cellules épithéliales du tube digestif des poux.

Ces cellules s'hypertrophient, se rompent et à partir de ce moment seulement on peut apercevoir ces microbes dans le contenu intestinal et les matières fécales.

2° La *rickettsia pediculi*, qui, d'après Arkwright et Bacot, serait identique à *rickettsia quintana*.

Elle vit dans la lumière intestinale du pou parasite; elle ne se trouve jamais à l'intérieur des cellules, mais elle est souvent accolée à la surface de celles-ci.

D'après le professeur Brumpt, c'est cette espèce de

rickettsia qui aurait contaminé les poux qu'il utilisa, en 1918, au cours de ses expériences.

3° La *rickettsia rocha-limæ*, au contraire, peut se rencontrer chez le pou, à la fois dans la lumière de son tube digestif, comme aussi à l'intérieur des cellules épithéliales de son intestin.

La morphologie et la coloration de ces trois espèces de *rickettsia* sont différentes, mais elles se distinguent surtout par leurs propriétés biologiques.

D'autres *rickettsia* ont été découvertes chez quelques arthropodes. Leurs formes et leurs dimensions sont à peu près identiques à celles des *rickettsia* des poux. Elles sont immobiles et ne se colorent bien que par le liquide de Giemsa. Elles sont difficiles à cultiver.

En 1909, H.-T. Ricketts a trouvé des microorganismes à coloration bipolaire dans divers organes du *dermacentor venustus* vecteur de la fièvre tachetée des Montagnes Rocheuses et aussi dans le sang d'hommes et d'animaux atteints de cette maladie.

Ce microbe, bien étudié par S.-B. Wolbach et nommé par celui-ci *rickettsia rickettsi*, présente certaines ressemblances avec *rickettsia prowazeki*. Il n'a pas été cultivé, ne traverse pas le filtre, mais il se transmet héréditairement chez le *dermacentor venustus*.

Nöller, en 1917, a découvert chez la tique du mouton (*melophagus ovinus*) un microbe qu'il a nommé la *rickettsia melophagi*.

C'est la première *rickettsia* qui ait pu être cultivée; elle non plus ne traverse pas le filtre, mais elle se transmet héréditairement chez le mélophage.

Le même auteur a trouvé une *rickettsia* chez le *Culex pupiens*.

En 1918, Sikora a signalé la présence, dans le tube digestif de poux de bibliothèque (*psokus*), d'un microbe ayant la forme et la propriété tinctoriale de *rickettsia*.

La même année, il a trouvé chez des puces de chat une *rickettsia* qu'il a nommée la *rickettsia ctenocephali* et une autre chez des puces de souris.

Arkwright, Atkin et Bacot ont décrit, en 1921, un microbe intracellulaire, très semblable à *rickettsia prowazeki* et transmis héréditairement chez des punaises (*Cimex lectularius* et *Cimex hirundinus*).

A ce microbe ils ont donné le nom de *rickettsia lectularia*.

Chez le mélophage du cheval (*Trichodectes pilosus*) et chez le pou de la chèvre (*Linognathus setkopsis*), Edward Hindle a mis en évidence des microbes appartenant au genre *rickettsia*.

En dehors de *rickettsia melophagi*, qui se cultive facilement en milieu composé de sang et de gélose, les autres espèces de *rickettsia* sont demeurées jusqu'à présent incultivables.

Divers auteurs ont annoncé la réussite de cultures de *rickettsia prowazeki*, sans que leurs travaux aient été poursuivis ou confirmés.

D'après Kuczynski la *rickettsia prowazeki* serait un microbe anaérobie dont le meilleur milieu de culture se composerait de plasma sanguin dilué et modifié de telle sorte qu'il se rapprocherait de la composition de la lymphe des tissus humains.

Les milieux de culture,ensemencés avec de la substance cérébrale de cobayes infectés, sont introduits dans des sacs de collodion que l'on implante dans la cavité péritonéale du cobaye.

Des cobayes neufs inoculés ensuite avec de la culture pure de *rickettsia prowazeki* auraient présenté la fièvre caractéristique du typhus expérimental et auraient été immunisés contre des inoculations ultérieures de virus exanthématique.

LES EXPERIENCES

DE LA

MISSION DE LA CROIX-ROUGE AMERICAINE

en Pologne, en 1920

Les membres de la mission de la Croix-Rouge américaine, S.-B. Wolbach, J.-L. Todd, F.-W. Palfrey et leurs collaborateurs, qui se rendirent en Pologne en 1920, au cours de l'épidémie de typhus exanthématique qui y sévit à cette époque, pratiquèrent des recherches sur l'agent pathogène de cette affection.

Leurs études portèrent surtout sur la *rickettsia prowazeki*, attendu qu'il était déjà démontré que les autres microbes, proposés comme agents pathogènes du typhus exanthématique ne jouaient aucun rôle dans la genèse de cette maladie.

Les poux qui servirent à leurs expériences avaient été recueillis sur un sujet sain en Amérique et nourris sur deux membres de la mission pendant toute la durée des travaux.

Ces poux étaient indemnes de *rickettsia* ainsi que d'autres poux d'origine anglaise, apportés par A. Bacot et entretenus par lui.

La première série d'expériences faites par les auteurs américains eurent pour but de prouver que les poux s'infectent par *rickettsia prowazeki* après avoir été nourris sur des sujets atteints de typhus exanthématique.

Au début des expériences, seulement 28 pour 100 des poux, nourris du sang d'exanthématique, étaient contaminés par *rickettsia prowazeki*; mais, plus tard, quand les poux furent mieux nourris et placés pendant l'intervalle des repas à la température de 30 degrés, le pourcentage de ces insectes infectés devint de plus en plus grand et, dans les treize dernières expériences, tous les poux furent infectés.

Wolbach, Todd et Palfrey démontrèrent dans une deuxième série d'expériences que le virus exanthématique chez les poux infectés est inséparable de *rickettsia prowazeki*.

Neuf poux provenant de quatre boîtes qui renfermaient ces parasites nourris avec du sang d'exanthématiques ont été trouvés porteurs de *rickettsia prowazeki*.

Leurs organes infectés, après avoir été broyés dans de l'eau physiologique, furent injectés dans le péritoine de neuf cobayes.

Tous ces animaux ont contracté le typhus expérimental et, éprouvés plus tard avec du sang d'exanthématique, ils n'accusèrent aucune réaction.

Sept poux, prélevés dans les mêmes boîtes, c'est-à-dire nourris de sang d'exanthématique et dont l'appareil digestif était indemne de *rickettsia prowazeki*,

ne produisirent aucune réaction aux cobayes auxquels ils furent injectés.

Maïs, d'autre part, quatre poux, provenant de la même source et chez qui la *rickettsia prowazeki* n'avait pas été constatée, quoique d'après Wolbach elle fût certainement présente dans une ou deux cellules, ont provoqué le typhus expérimental à quatre cobayes.

Vingt autres poux, prélevés dans six boîtes ne renfermant que des poux nourris sur des individus sains, n'ont rien provoqué chez les vingt cobayes inoculés.

La présence de la *rickettsia prowazeki* fut décelée, d'une façon à peu près constante, dans les tissus des exanthématiques.

Sur 28 biopsies pratiquées, la présence de *rickettsia prowazeki* fut relevée dans 21 fragments excisés, les 7 cas négatifs étaient dûs à des manipulations défectueuses.

Les mêmes auteurs ont procédé à 27 autopsies, dont 25 avant le 13^e jour et 2 au 15^e jour du typhus exanthématique. Ils ont toujours constaté la présence de *rickettsia*.

Ces microbes ont été trouvés, le plus souvent, dans les cellules endothéliales des capillaires et des petits vaisseaux de la peau, ainsi que dans le système nerveux central; mais on les a retrouvés également dans les petits vaisseaux des tissus musculaires, du rein, de la veine fémorale, du testicule et de l'épididyme.

Les *rickettsia* trouvées dans les cellules épithéliales ne sont, le plus souvent, qu'en petit nombre, bien délimitées et de forme lancéolée.

Plus rarement, on les rencontre, tantôt disséminées en grand nombre dans le protoplasma, tantôt ramassées en groupes au voisinage desquels se voient des parasites isolés.

Dans ce cas, les *rickettsia* sont petites, disposées en diplocoques et faiblement colorées.

Les cellules endothéliales parasitées sont déformées et quelquefois nécrosées.

Les mononucléaires qui, avec les polynucléaires et quelques mastzellens, forment le manchon leucocytaire caractéristique des vaisseaux altérés contiennent des *rickettsia* en grand nombre.

Wolbach, Todd et Palfrey ont retrouvé des *rickettsia*, mais en petit nombre, dans des cellules endothéliales de vaisseaux de la peau, du scrotum et des testicules, et en masses compactes dans des cellules tuméfiées de capillaires de l'encéphale chez des cobayes exanthématiques.

La description de *rickettsia prowazeki* correspond à celle donnée par da Rocha Lima et d'autres expérimentateurs.

Ces microbes se présentent généralement sous trois formes principales :

a) Les formes courtes, à peine allongées, souvent groupées en diplocoques, mesurant de 0,4 à 0,5 μ de long sur 0,3 à 0,4 μ de large.

Le corpuscule central, arrondi ou ovoïde est coloré en pourpre foncé, tandis que la zone qui l'entoure est bleuâtre ou légèrement rosâtre.

b) Les formes en flamme de bougie, généralement disposées par paires et dont le corpuscule est presque

central, mesurant plus d'un μ de long sur 0,4 à 0,6 μ de large.

c) La longueur des formes en bâtonnets, avec les extrémités légèrement renflées, varie entre 1 μ et 2,5 μ et la largeur entre 0,25 et 0,35 μ .

Les deux corpuscules qui se trouvent aux extrémités du parasite sont fortement colorés en rouge, tandis que la partie moyenne, plus étroite, est colorée en bleu pâle.

On rencontre parfois des formes géantes : leur longueur peut atteindre et même dépasser 50 μ ; mais la largeur reste à peu près la même que chez les formes en bâtonnets.

Chez ces filaments, les corpuscules arrondis sont séparés entre eux par une distance équivalente à la longueur d'une *rickettsia* allongée.

Les membres de la Croix-Rouge Américaine ont confirmé le fait déjà constaté par da Rocha Lima, à savoir que la *rickettsia prowazeki*, au début de l'infection des poux, est exclusivement localisée à l'intérieur des cellules épithéliales qui tapissent le tube digestif de ces insectes.

Plus tard, à cause d'une active multiplication de *rickettsia prowazeki*, les cellules parasitées deviennent énormes, bombent dans la cavité intestinale et finalement éclatent.

Les innombrables *rickettsia prowazeki*, mises en liberté dans la lumière intestinale, sont rejetées au dehors avec les matières fécales qui deviennent ainsi infectieuses.

Dans les cellules infectées, toutes les formes du microbe peuvent être présentes.

La forme bacillaire se rencontre dans les cellules qui semblent être encore normales ; plus tard les microbes prennent la forme filamenteuse dans les cellules hypertrophiées et, au moment de la rupture de celles-ci, les formes courtes prédominent.

Ainsi que Töpfer et Schüssler l'ont démontré, la *rickettsia prowazeki* n'est pas transmise héréditairement chez les poux.

Wolbach, Todd et Palfrey n'ont jamais rencontré ces microbes dans les œufs et les lentes de poux infectés.

De même la *rickettsia prowazeki* était toujours absente dans les glandes salivaires, l'œsophage et la cavité générale de poux infectés.

D'après ces auteurs, la *rickettsia prowazeki* serait introduite dans l'organisme humain par le pou, soit au moyen de son rostre sali par des matières fécales contenant ce microbe, soit à la faveur de petites exco-riations de la peau produites par le grattage et souil-lées par les excréments de poux infectés.

Pendant toute la durée des expériences les poux du stock américain, nourris sur deux membres de la mis-sion, restèrent indemnes de *rickettsia*, tandis que les poux de provenance anglaise se sont contaminés sur A. Bacot, qui avait contracté la fièvre des tranchées en manipulant des poux polonais.

Dans le tube digestif de ces poux, que Bacot a con-tinué de nourrir pendant toute la durée de sa maladie, les auteurs ont trouvé un microbe extracellulaire et

l'ont identifié avec la *rickettsia pediculi* de da Rocha Lima.

Les poux nourris sur A. Bacot continuèrent à s'infecter par *rickettsia pediculi* pendant sa convalescence et même jusqu'à trois mois après la disparition du dernier symptôme de la maladie.

La *rickettsia pediculi* ne fut jamais trouvée à l'intérieur des cellules épithéliales du tube digestif des poux, mais elle était souvent accolée à la surface cellulaire, et il a fallu examiner les coupes et non les frottis de l'intestin pour éviter de la confondre avec la *rickettsia prowazeki*.

A la suite de ces expériences entourées de toutes les précautions possibles, Wolbach, Todd et Palfrey ont conclu que la *rickettsia prowazeki* est l'agent pathogène du typhus exanthématique, bien que la preuve par la culture n'en ait pas encore été fournie.

LES EXPERIENCES DE A. BACOT ET J. SEGAL

avec les hémato blastes

Une nouvelle preuve importante de la relation de *rickettsia prowazeki* avec l'étiologie du typhus exanthématique est fournie par le travail de A. Bacot et J. Ségal.

Ces auteurs, employant le procédé de Weigl (qui consiste à infecter et à nourrir artificiellement les poux par des injections intrarectales) se sont servi comme matériel infectant d'hémato blastes provenant de cobayes exanthématiques, dont la haute virulence a été prouvée, comme nous l'avons déjà mentionné plus haut, par les expériences de J. Ségal. Ils ont également pratiqué des injections intrarectales à des poux avec une émulsion d'intestins de poux infectés par *rickettsia prowazeki*.

Les poux, après avoir ainsi été inoculés, ont été incubés à 32 degrés et nourris deux fois par jour par injection intrarectale de sang humain normal défibriné.

Le développement de *rickettsia prowazeki* a été recherché sur des préparations d'intestins provenant

d'insectes morts ou bien sur des préparations de matières fécales récemment émises.

C'est ainsi que ces auteurs ont pu constater le développement abondant de *rickettsia prowazeki* au 4^e ou au 5^e jour et, dans certains cas, même déjà au 3^e jour.

Des émulsions d'intestins de poux montrant la présence de *rickettsia prowazeki* ont été inoculées à des cobayes qui ont contracté la maladie typique et qui, éprouvés plus tard, furent trouvés immunisés.

Voici comment ces auteurs résument les résultats de leur travail :

« Comparativement avec les expériences précédentes, il résulte que, dans les cas où le matériel infectant consiste en hémato blastes, le temps mis pour le développement de *rickettsia prowazeki* n'est environ que de un demi à deux tiers du temps nécessaire pour un développement équivalent quand les poux sont nourris sur un singe infecté ou lorsque les poux sont infectés avec du sang total de cobaye malade.

« Ceci est dû sans doute à la plus grande concentration de microorganismes dans les hémato blastes que dans le sang total et le temps nécessaire pour obtenir une infection intense chez les poux est encore plus réduit si l'on emploie comme matériel infectant une émulsion d'intestins de poux infectés. »

Ces expériences ont été reprises et confirmées en tous points par la mission anglaise en Egypte qui s'était servi d'hémato blastes provenant d'un cas de typhus exanthématique humain.

Pour déterminer la présence du virus exanthématique dans un matériel et pour affirmer qu'une attaque de

fièvre qui suit l'inoculation chez un cobaye est vraiment due à ce virus, Arkwright et Bacot affirment que la meilleure méthode consiste à rechercher la présence de *rickettsia prowazeki* chez les poux infectés avec des hématoblastes.

Voici d'ailleurs leurs conclusions :

« 1) Le pouvoir infectant pour les cobayes d'une émulsion d'hématoblastes (presque tout à fait débarrassée des autres éléments sanguins) provenant d'un cas humain, s'était montré très intense, vu l'infime quantité de matériel sanguin que cette émulsion contenait.

« 2) L'injection intrarectale de poux avec une émulsion d'hématoblastes provenant d'un cas de typhus exanthématique humain a causé une infection intense de *rickettsia prowazeki*.

« 3) L'injection *per anum* d'une émulsion d'hématoblastes de cobayes exanthématiques a produit l'infection des poux avec *rickettsia prowazeki* comme l'ont démontré antérieurement A. Bacot et J. Ségal.

« 4) Des poux infectés par *rickettsia prowazeki* sont infectants pour des cobayes en inoculant soit des poux eux-mêmes, soit leurs excréments. »

Ces expériences montrent donc un parallélisme frappant entre le degré de concentration du virus et la rapidité et l'intensité de développement de *rickettsia prowazeki*.

CONCLUSION

Malgré que des expériences rigoureuses aient démontré la non-filtrabilité du virus du typhus exanthématique, aucun des microbes qui ont été proposés n'a rempli toutes les conditions exigées pour être considéré comme agent pathogène de cette maladie.

Cependant les expériences faites avec la *rickettsia prowazeki* sont si concluantes, que les expérimentateurs de grande valeur croient que ce microbe est l'agent pathogène du typhus exanthématique.

Abstraction faite de preuves, qui ne peuvent être fournies que par la culture pure de ce microbe, la *rickettsia prowazeki* posséderait toutes les propriétés du virus exanthématique.

De l'ensemble des travaux poursuivis depuis 1909 sur l'agent pathogène de cette maladie, les points suivants paraissent dès lors acquis :

Les poux ne puisent le virus exanthématique sur les malades qu'au cours de la période fébrile, et seulement pendant ce temps ils s'infectent par la *rickettsia prowazeki*.

Ces insectes deviennent infectieux dès le cinquième jour après le repas infectant, ce qui coïncide avec

l'apparition de *rickettsia prowazeki* dans leur tube digestif.

Le virus exanthématique et la *rickettsia prowazeki* ne se transmettent pas héréditairement chez les poux.

Les poux indemnes de *rickettsia prowazeki*, bien que nourris sur des exanthématiques, ne sont pas capables de transmettre cette maladie, tandis que ceux qui contiennent la *rickettsia prowazeki* dans leur tube digestif sont toujours infectieux.

Les hématoblastés, seul élément sanguin contenant le virus exanthématique, injectés dans le rectum du pou, provoquent rapidement chez celui-ci un développement intense de *rickettsia prowazeki*.

Parfois, dès le troisième jour après l'injection des hématoblastés, ces microbes apparaissent dans le tube digestif et les matières fécales du pou qui, à partir de ce moment, devient apte à transmettre le typhus exanthématique.

Les lésions considérées comme spécifiques du typhus exanthématique de l'homme et du cobaye contiennent toujours des microorganismes semblables à *rickettsia prowazeki* par leurs formes, par leurs dimensions et par leurs réactions tinctoriales.

A l'encontre des autres *rickettsia* trouvées chez les poux, la *rickettsia prowazeki* est très sensible à la dessiccation et à l'exposition aux rayons solaires et est détruite à la même température que le virus exanthématique.

Aucun des microbes qui ont été tour à tour considérés comme les agents pathogènes du typhus exan-

thématique n'a réussi à former un pareil faisceau de preuves.

Sans que la démonstration définitive soit encore faite, on doit considérer que la *rickettsia prowazeki* est, selon toute vraisemblance, l'agent pathogène du typhus exanthématique.

VU : Bon à imprimer
Le Président de Thèse,
TEISSIER.

VU et PERMIS d'imprimer:
Le Recteur de l'Académie de Paris
APPELL.

VU
Le Doyen,
ROGER.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDERSON (H.) and GOLDBERGER (J.). — A note of the etiology of tabardillo, the typhus fever of Mexico (*Public health Reports*, 24 décembre 1909, pp. 1941-1942).
- On the infectivity of tabardillo or mexican typhus for monkeys and studies on its mode of transmission (*Public health Reports*, t. XXV, 18 février 1910, p. 177).
- Studies on immunity and means of transmission of typhus. Collected studies on typhus (*Hyg. labor.*, Bull. n° 86, Washington, octobre 1912, pp. 81-138).
- The reaction of the Guinea-pig to the virus of typhus fever (*Journ. med. research*, Boston, XXX, 467, 1914).
- ARKWRIGHT (J.-A.), BACOT (A.-W.) and ATKIN (E.-E.). — An hereditary rickettsia-like parasite of the bed bug (*cimex lectularius*) (*Parasitology*, Cambridge, England, XIII, n° 1, 27, 1921).
- ARKWRIGHT (J.-A.) and BACOT (A.-W.). — Investigation of the ætiology of typhus fever especially undertaken for the Egyptian government in the public health laboratory, Cairo (*The british journal of Experimental pathology*, vol. IV, p. 70, 1923).
- ATKIN (E.-E.) and BACOT (A.-W.). — Experiments on the infectivity of typhus virus contained in lice (*Pediculus humanus* and *Pedicinus longiceps*) (*Brit. journ. exper. path.*, t. III, p. 196, 1922).
- BACOT (A.-W.) and SÉGAL (J.). — The infection of lice (*pediculus humanus*) with rickettsia prowazeki by the

- injection *per rectum* of the blood platelets of typhus infected Guinea-pigs and the re-infection of other Guinea-pigs from these lice (*The british journal of experimental pathology*, vol. III, n° 3, june 1922).
- BRUMPT (E.). — Au sujet d'un parasite (*rickettsia prowazeki*) des poux de l'homme considéré à tort comme l'agent causal du typhus exanthématique (*Bull. Soc. path. exotique*, XI, n° 3, p. 249).
- *Précis de Parasitologie* (Masson, Paris, 1922, p. 793).
- CAMPBELL (E.-F.-Mc.). — Observations on *typhus exanthematicus* (tabardillo) in Mexico (Feb. 7, 1910) (*Journ. of med. res.*, t. XXIII, f. I, août 1910, pp. 71-83).
- CORTESO. — Comptes rendus officiels des procès-verbaux du Congrès international d'hygiène tenu à Paris en 1903, p. 343.
- DANIELOPOLU (D.). — Le typhus exanthématique (*Bucarest Inst. d'Arts Graphiques*, 1919).
- DELATTRE (R.-P.). — La peste à Carthage en 253 (*Les Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis*, f. III, 1903).
- FRIEDBERGER (E.). — Ueber immunitätsreactionen mit dem Bazillus Weil-Felix und über seine ätiologische Bedeutung für das Fleckfieber (*Deutsche mediz. Woch.*, 18 oct. 1917, pp. 1314-1317; 25 oct., pp. 1353-1356; 1^{er} nov., pp. 1390-1392).
- FRIEDBERGER (E.) und SCHIFF (F.). — Zur Fleckfieber ätiologie (*Berlin klin. Woch.*, 28 mars 1921, pp. 293-296).
- FRIEDBERGER (E.) und SCHIFF (F.). — Weitere Beiträge zur experimentellen Fleckfieber infection des Meerschweinchens (*Zeitschr. f. immunitäts forsch.*, t. XXV, 30 nov. 1922, pp. 268-292).
- FUTAKI. — The cause of typhus fever (*the New-East*, août 1917).
- GALESCO et SLATINEANO. — Recherches bactériologiques faites à l'occasion de l'épidémie de typhus exanthématique de Bucarest (*Compt. Rend. de la Soc. de Biologie*, Paris, 1906, LXI, 14).

- GASTON. — Rev. de Méd., 1915, XXXIV, 559.
- GAVINO (A.) and GIRARD (J.). — Nota Preliminar Sobre, el tifo experimental en los Monos inferiores. Secundo Nota Sobre el tifo exantematico en los Monos inferiores (*Publicaciones des Instit. Bact. Nacional*, Mexico City, n° 1, may 10, and n° 3, june 10, 1910).
- GOLDBERGER (J.) and ANDERSON (J.-F.). — The transmission of typhus fever with especial reference to transmission by the head louse (*pediculus capitis*) (*Public health Reports*, t. XXVII, n° 9, pp. 297-307, mars 1912).
- Studies on the virus of the typhus (*Public health Reports*, t. XXVII, n° 22, pp. 835-862, 31 mai 1912).
- GOLDENSTEIN (E.). — Zur Bakteriologie des Flecktyphus (*Centralbl. f. Bacter.*, I, Origin., t. LXXVIII, 30 juin 1916, pp. 82-89).
- HEGLER (C.) und von PROWAZEK (St.). — Untersuchungen über Fleckfieber (*Berl. klin. Wochenschr.*, 1, n° 44, 1913).
- HOOGENHUIJZE (C.-I.-C. van) — Zur Aetiologie des Fleckbridge, England. XIII, n° 2, p. 152, 1921).
- HINDLE (E.). — Notes on Rickettsia (*Parasitology*, Cam-fieber (*Centralbl. f. Bacteriol.*, I, Origin., t. LXXXII, 11 nov. 1918, pp. 258-264).
- HORIUCHI. — Cité par Ledingham (*Lancet*, 1920, p. 380).
- JACOBITZ (E.). — Untersuchungen über die Weil-Felixsche Reaction mit dem Bazillus x¹⁹ (*Centralbl. f. Bacteriol.*, I, Origin., t. LXXXI, 31 mai 1918, pp. 251-256).
- JUNGMANN (P.) und KUCZYNSKI (M.-H.). — Zur Aetiologie und Pathogenese des Wolhynischen Fiebers und des Fleckfiebers (*Zeit f. klin. med.*, LXXXIV, fasc. 3 et 4, pp. 250-272, 1917).
- JUNGMANN (P.). — Untersuchungen über Schafflausrickettien (*rickettsia melophagi* Nöller) (*Deutsch. Med. Wochenschr.*, Leipzig, XLIV, n° 49, 1918).
- KRAUS (R.). — *Wien. klin. Woch.*, 1915, XXVIII, p. 12.
- KUCZYNSKI (M.-H.). — Bacterium proteus x¹⁹ (Weil-Felix)

- in der kleiderlaus (*Arch. f. Protistenk.*, t. XXXVIII, 27 avril 1918, f. 3, pp. 376-391).
- KUCZYNSKI (M.-H.) und JAFFE (R.). — *Centralbl. f. Allg. Path.*, XXX, n° 9, 1919.
- KUCZYNSKI (M.-H.). — Die kultur der Rickettsia prowazeki aus dem Fleckfieberkranken Meerschwein (*Med. klinik*, Berlin, XVI, n° 27, 706; n° 28, 733; n° 29, 759, 1920).
- KUSAMA (S.). — (*Japan med. ward.*, feb. 7, 1920, p. 125).
- LÖWY (O.). — (*Wien klin. Woch.*, 1^{er} mai 1919, p. 477).
- MODINOS. — Un nouveau traitement du typhus exanthématique (*Paris Médical*, mars 1923).
- MÖLLERS et WOLF. — Experimentelle Fleckfieberuntersuchungen (*Deutsche mediz. Woch.*, 25 mars 1919, pp. 349-351).
- MOTCHOUTKOWSKY (M.-O.). — Une auto-expérience d'inoculation du typhus exanthématique avec résultat positif (*Sem. Méd.*, n° 20, 2 mai 1900, p. 158).
- MULLER (P.-Th.). — Bacteriologische untersuchungen bei Flecktyphus (*Arch. f. Hug.*, t. LXXXI, f. 6, p. 307).
- MUNK (F.) und DA ROCHA-LIMA (H.). — Klinik und Aetiologie des sogen « Wolhynischen Fiebers ». Ergebnis des aetiologischen untersuchungen und deren Beziehungen zur Fleckfieberforschung (*Munch. med. Wochenschr.*, pp. 1422-1426, 30 oct. 1917).
- MURCHISON. — Le typhus exanthématique (Paris, 1896).
- NATTAN-LARRIER (L.). — Le microbe du typhus exanthématique et les travaux de la mission américaine (*Presse Médicale*, 19 août 1922, p. 709).
- NETTER. — (*Semaine Médicale*, n° 34, 12 juillet 1893).
- NICOLLE (Ch.). — Recherches expérimentales sur le typhus exanthématique entreprises à l'Institut Pasteur de Tunis pendant l'année 1909 (*Ann. Inst. Pasteur*, t. XXIV, 25 avril 1910, pp. 243-275).
- NICOLLE (Ch.) et COMTE (C.). — Sur la présence fréquente d'un pouvoir agglutinant vis-à-vis du *micrococcus meli-*

- tensts* dans le sang des malades atteints de typhus exanthématique. Sa valeur diagnostique (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. III, n° 4, 13 avril 1910, p. 214).
- NICOLLE (Ch.). — Recherches expérimentales sur le typhus exanthématique entreprises à l'Institut Pasteur de Tunis pendant l'année 1910 (*Ann. Inst. Pasteur*, t. XXV, 25 janv. 1911, pp. 1-55; 25 févr. 1911, pp. 97-144).
- NICOLLE (Ch.), CONSEIL (E.) et CONOR (A.). — Recherches expérimentales sur le typhus exanthématique entreprises à l'Institut Pasteur de Tunis pendant l'année 1911 (*Ann. Inst. Pasteur*, t. XXVI, avril 1912, p. 250, et mai, p. 232).
- NICOLLE (Ch.) et CONSEIL (E.). — Le typhus exanthématique chez l'enfant. Son importance au point de vue épidémiologique (*Gazette des Hôpitaux*, 9 et 11 avril 1912, n° 42, p. 609).
- NICOLLE (Ch.), BLANC (G.) et CONSEIL (E.). — Nouvelles recherches expérimentales sur le typhus exanthématique pratiquées à l'Institut Pasteur de Tunis pendant l'année 1914 (*Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis*, t. IX, f. 2, pp. 84-121).
- NICOLLE (Ch.) et BLAIZOT (L.). — Nouvelles recherches sur le typhus exanthématique (Conservation et siège du virus. Typhus du lapin, etc.) (*C. R. Acad. Sciences*, t. CLXI, 22 novembre 1915, pp. 646-649).
- NICOLLE (Ch.) et LEBAILLY (Ch.). — Les infections expérimentales inapparentes. Exemples tirés de l'étude du typhus exanthématique (*C. R. Acad. des Sciences*, t. CLXVIII, 14 avril 1919, p. 800).
- NICOLLE (Ch.). — Etat de nos connaissances expérimentales sur le typhus exanthématique (*Bull. Inst. Pasteur*, XVIII, 15-30 janv. 1920).
- NICOLLE (Ch.). — L'infection par le virus du typhus exanthématique est-elle héréditaire chez le pou ? (*Arch. Inst. Pasteur Afrique du Nord*, t. I, f. 4, déc. 1921, pp. 433-436).

- NICOLLE (Ch.) et CONSEIL (E.). — Typhus exanthématique (*Nouveau Traité de médecine*, f. II. Masson, 1922, Paris).
- NÖLLER (W.). — Blut und insektenflagellaten zuchtung auf Platen (*Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg*, Leipzig, XXI, n° 4 u. 5, 53).
- OLITZKY (P.-K.), DENZER (B.-S.) et HUSK (C.-E.). — The isolation of the *bacillus typhi-exanthematici* from the body louse (*Journ. Amer. med. Ass.*, 21 avril 1917, pp. 1165-1168).
- OLITZKY (P.-K.). — Immunologie studies in *typhus exanthematicus* (*Journ. of Immunol.*, t. II, juin 1917, pp. 363-373).
- The nonfiltrability of typhus fever virus (*Journ. of infections diseases*, Chicago, 1917, t. XX, pp. 349-356).
- Experimental Studies on the etiology of typhus fever I. Concurrent infections during the course of experimental typhus fever in Guinea-pigs (*Journ. of exper. Med.*, t. XXXIV, f. 6, déc. 1921, pp. 525-536).
- Experimental Studies on the etiology of typhus fever (*Journ. of exper. Med.*, t. XXXV, 1^{er} février 1922, pp. 115-121).
- Experimental studies on the etiology of typhus fever IV. Immunizing and toxic agents found occasionally in filtrates of typhus infected tissues (*Journ. of exper. Med.*, t. XXXV, avril 1922. p. 462).
- OTTO (R.) et DIETRICH. — Beitrage zur « Rickettsia » Frage (*Deutsch. Med. Wochenschr.*, Berlin, XLIII, 10 mai 1917, pp. 577-580).
- PENFOLD (W.-J.). — Etiology of typhus (*Tans. of the Soc. of trop Med. and Hyg.*, t. IX, février 1916, p. 105).
- PETRUSCHKY. — (*Centralbl. f. Bact.*, 1915, abt 1, LXXV, p. 457).
- PICK (R.) und DOERR (R.). — (*Zeitsch. f. Hug. u. Infect. krankl.*, 1919, LXXXIX, pp. 243-254).

- PLETNEFF (D.-D.). — Le typhus exanthématique. Petrograde, 1921 (*Bull. Inst. Pasteur*, 1922, p. 110).
- PLOTZ (H.). — L'étiologie du typhus exanthématique. Note préliminaire (*Presse Médicale*, 30 mai 1914), p. 411.
- PLOTZ (H.), OLITZKY (P.-K.) et BAEHR (G.). — The Etiology of typhus exanthematicus (*Journ. of infect. diseases*, t. XVII, n° 1, pp. 1-68).
- PROESCHER. — *Berlin klin. Woch.*, 1915, t. LII, p. 805).
- PROWAZEK (von St.). — Aetiologische untersuchungen ueber den Flecktyphus in Serbien 1913 und Hamburg 1914 (*Beitrage zur klinik der infektionskrankheiten und zur immunitätsforschung*, 1915-1916, t. IV, p. 5).
- PRZIGODE (P.). — Bacterielle befunde im Blute von Fleckfieberkranken (*Deutsche mediz. Woch.*, 22 février 1917, pp. 234-236).
- RABINOWITSCH (M.). — Zur Aetiologie des Flecktyphus (*Arch. f. Hyg. Munch. und Berlin*, t. LXXI, f. 4, p. 331).
- RICKETTS (H.-T.). — A micro-organism which apparently has a specific relationship to Rocky Mountain Spotted fever (*Journ. Amer. med. Assoc.*, Chicago, LII, n° 5, p. 379, 1909).
- RICKETTS (H.-T.) et WILDER (R.-M.). — The typhus fever of Mexico (tabardillo). Preliminary observation (*Journ. of Amer. med. Assoc.*, 5 février 1910, pp. 463-467).
- The transmission of the typhus fever of Mexico (tabardillo) by mean of the louse (*Pediculus vestimenti*) (*Ibid.*, 16 avril 1910, pp. 1304-1307).
- The etiology of the typhus fever (tabardillo) of Mexico City (*Ibid.*, 23 avril 1910, pp. 1373-1375; 13 juillet 1910, pp. 309-311).
- DA ROCHA-LIMA (H.). — Beobachtungen bei Flecktyphusläusen (*Arch. f. Schiffs-und Tropen-Hug*, Leipzig, XX, 1916, n° 2, pp. 17-31).
- Zur ätiologie des Fleckfiebers (*Berl. klin. Woch.*, 22 mai 1916, pp. 567-569).

- Zum Nachweis der rickettsia prowazeki bei Fleckfieberkranken (*Munch. Med. Wochenschr.*, LXIV, 1917, n° 1, p. 38).
- Die ätiologie des Fleckfiebers. *Ergeb. d. Allg. Path. und path. anat.* (*Lubarsch und Ostertag*, Wiesbaden, 1919, 159).
- RUDISJICINSKY. — (*New-York med. Journ.*, 1915, CII, p. 1175).
- SCHLOSSBERGER (H.). — Ueber die Beziehungen des Bacillus Weil-Felix ^{x19} zum Fleckfieber (*Mediz. klin.*, 22 décembre 1918, p. 1253).
- SÉGAL (J.). — The association of the virus of typhus fever with the various blood elements (*The British Journal of Experimental Pathology*, 1922, vol. III, p. 95).
- Notes on a Fungus isolated from Guinea-Pigs inoculated with the virus of typhus fever (*The Journ. of Path. and Bacteriology*, vol. XXVI, 1923).
- SERGEANT (E.) et FOLEY (H.). — Fièvre récurrente du Sud-Oranais et *pediculus vestimenti* (*Bull. Soc. Pathol. exot.*, t. I, 11 mars 1908, pp. 174-176).
- SERGEANT (E.), FOLEY (H.) et VIALATTE (Ch.). — Transmission à l'homme et au singe du typhus exanthématique par les poux d'un malade (*C. R. Acad. des Sciences*, t. CLVIII, 30 mars 1914, p. 964).
- Sur des formes microbiennes abondantes dans le corps de poux infectés par le typhus exanthématique, et toujours absentes dans les poux témoins non typhiques (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXVII, 19 juin 1914, p. 101).
- SIKORA (H.). — Beiträge zur kenntniss des Rickettsien (*Arch. f. Sch. u. Trop. Hyg.*, t. XXII, décembre 1918, pp. 442-446).
- Beobachtungen an Rickettsien, besonders zur unterscheidung der *Rickettsia prowazeki* von *Rickettsia pediculi* (*Arch. f. Schiffs-und Tropen-hyg.*, Leipzig, XXIV, 1920, p. 347).

- SPAROW (Helena). — (*Polska Gazeta lekarska*, 26 mars 1922).
- STEMPELL (W.). — Ueber einen als Erreger des Fleckfiebers verdächtigen parasiten der kleiderlaus (*Deutsche mediz. Woch.*, 13 avril 1916, pp. 439-442).
- STRONG (R.-P.). — La campagne contre le typhus exanthématique de 1915, en Serbie, considérée au point de vue de l'épidémie actuelle en Pologne (*Revue intern. d'hyg. publique*, n° 1, pp. 7 à 31; n° 2, pp. 198 à 222, 1920).
- TÖPFER (H.). — Zur Aetiologie des « Febris Wolhynica » (*Berl. klin. Woch.*, LIII, n° 12, p. 323, 1916).
- Der Fleckfiebererreger in der Laus (*Deutsche mediz. Woch.*, 12 octobre 1916, pp. 1251-1254).
- TÖPFER (H.) et SCHUSSLER (H.). — Zur Aetiologie des Fleckfiebers (*Deutsche mediz. Woch.*, 21 sept. 1916, pp. 1157-1158).
- TOPLEY. — (*Journ. Royal Army med. Corps*, 1915).
- WEIGL (R.). — Badania nad Rickettsia prowazeki (*Przeglad epidem.*, t. I, f. 1, pp. 4-15, août 1920).
- Suite des recherches sur Rickettsia (*Rickettsia Rocha-Limae* nov. spec.) (*Revue épidémiologique*, t. I, fasc. 4, 1921, Varsovie).
- WEIL (E.) et FELIX (A.). — Untersuchungen über das Wesen der Fleckfieber Agglutination (*Wien klin. Woch.*, 1916, t. XXIX, p. 33).
- *Ibid.*, 1917, 27 mars, t. XXX, pp. 393-399).
- WILSON (W.-J.). — The etiology of typhus fever (*Journ. of Hyg.*, t. X, août 1910, p. 155).
- WOLBACH (S.-B.). — The etiology of Rocky Mountain spotted fever (*Journ. of med. Res.*, t. XXXIV, mars 1916).
- Studies on Rocky Mountain spotted fever (*Journ. of med. Res.*, t. XLI, p. 1, 1919).
- WOLBACH (S.-B.) and TODD (J.-L.). — Note sur l'étiologie et l'anatomie pathologique du typhus exanthématique

au Mexique (*Ann. Inst. Pasteur*, XXXIV, 1920, n° 3, p. 153).

WOLBACH (S.-B.), TODD (J.-L.) and PALFREY (F.-W.). — The Etiology and Pathology of typhus (Being the main report of the typhus research commission of the league of Red Cross Societies to Poland) (Cambridge, mars 1922).

YERSIN et VASSAL (J.-J.) (Thoinot). — (*Paris médical*, 1915, n° 49-50, p. 473).

